UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1972 - N° 106

LA MORT DU VIEILLARD

DONNÉES GÉNÉRALES

LE CŒUR SENESCENT : APERÇU HISTOENZYMOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 19 Juin 1972

par

René - Joël POITEVIN

né le 30 Septembre 1946 à Marennes (Charente-Maritime)

Examinateurs de Thèse

MM. H. CHOUSSAT, *Professeur, Président*
R. TESSIER, *Professeur*
G. DELMON, *Agrégé* } *Juges*
M. DALLOCHIO, *Agrégé*

Imprimerie GAUDY - *85, cours de l'Argonne - 33 BORDEAUX*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547320_0010

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1972 - N° 106

LA MORT DU VIEILLARD

DONNÉES GÉNÉRALES

LE CŒUR SENESCENT : APERÇU HISTOENZYMOLOGIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 19 Juin 1972

par

René - Joël POITEVIN

né le 30 Septembre 1946 à Marennes (Charente-Maritime)

Examinateurs de Thèse

MM. H. CHOUSSAT, *Professeur, Président.*
R. TESSIER, *Professeur* } *Juges*
G. DELMON, *Agrégé* } *Juges*
M. DALLOCHIO, *Agrégé* } *Juges*

Imprimerie GAUDY - *85, cours de l'Argonne - 33 BORDEAUX*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

TRAVAIL EFFECTUÉ DANS LE CADRE
DE LA CHAIRE DE PATHOLOGIE MÉDICALE

(Professeur H. CHOUSSAT)

ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
U. E. R. II

(Professeur Ag. G. DELMON)

UNIVERSITE DE BORDEAUX II

PRESIDENT : M. H. BRICAUD

VICE-PRESIDENTS : MM. R. STOLL, Cl. BERAUD, E. SICARD

U.E.R. MEDICALES

DOYENS HONORAIRES : MM. G. PORTMANN, R. SIGALAS, F. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. CREYX, DARGET, R. SIGALAS, G. PORTMANN, M. RIVIERE, R. FABRE, P. FOURMENT, E. AUBERTIN, X.-J. DUBECQ, L. MASSE, A. LACHAPELE, J. DESPONS, G. DUBOURG, P. DELMAS-MARSALET, A. RIGAUD, J. VILLAR, P. DERVILLEE, P. LE COULANT, L. POUYANNE.

MAITRE DE CONFERENCE AGREGE HONORAIRE :

M. BERGER

PRESIDENT DU COMITE DE COORDINATION DES ETUDES MEDICALES :

M. H. BRICAUD

DIRECTEURS DES U.E.R. MEDICALES :

MM.	
J. RIVIÈRE	*Sciences médicales I.*
C. WONE	*Sciences médicales II.*
Cl. MARTIN-DUPONT	*Sciences médicales III.*
P. BENOIT	*Odontologie.*
G. MORETTI	*Médecine et hygiène tropicales.*
R. GRANDPIERRE	*Biologie et physiopathologie des facteurs d'ambiance.*
M. BLANC	*Psychiatrie.*
Mlle G. ROUGIER	*Institut universitaire d'éducation physique et sportive*

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
R. MANDOUL	*Zoologie et parasitologie.*
J. REBOUL	*Carnicologie.*
R. GRANDPIERRE	*Physiologie.*
P. BROUSSET	*Clinique médicale cardiologique.*
F. TAYEAU	*Biochimie médicale A.*
G. MAYER	*Histologie et embryologie.*
P. BLANQUET	*Physique nucléaire appliquée et radiobiologie.*
R. SARIC	*Clinique médicale.*
J.-J. DUBARRY	*Hydro-climatologie thérapeutique et clinique des maladies de l'appareil digestif.*
Y. TRAISSAC	*Clinique thérapeutique.*
R. MAHON	*Clinique d'accouchements.*
R. PAUTRIZEL	*Immunologie et biologie parasitaire.*
Mlle G. ROUGIER	*Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.*
G. MOUSTARDIER	*Bactériologie.*
E. BESSIERE	*Clinique ophtalmologique.*
H. LEGER	*Anatomie pathologique.*
G. MORETTI	*Clinique médicale propédeutique et médecine tropicale.*
N.	*Clinique oto-rhino-laryngologique.*
P. LAUMONIER	*Clinique chirurgicale pleuro-pulmonaire.*
N.	*Clinique médicale et des maladies infectieuses.*
R. LETAC	*Pathologie et recherche chirurgicales.*
E. NEUZIL	*Biochimie médicale B.*
R. STOLL	*Biologie.*
J. LANGE	*Clinique urologique.*
P. FREOUR	*Hygiène et clinique de pneumophtisiologie.*
J. FAURE	*Médecine expérimentale et physiopathologie.*
N.	*Clinique chirurgicale des maladies cardiaques.*
N.	*Clinique gynécologique.*
J. DUHAMEL	*Physique médicale et pharmaceutique.*
H. CHOUSSAT	*Pathologie médicale.*
L. CHASTRUSSE	*Clinique obstétricale.*
P. VERGER	*Clinique médicale des maladies des enfants.*
F. LAPORTE	*Chirurgie générale.*
R. TINGAUD	*Clinique chirurgicale.*
Cl. RICHIR	*Anatomie pathologique.*
H. BRICAUD	*Cardiologie.*
P. BENOIT	*Clinique odonto-stomatologique.*
Cl. MARTIN-DUPONT	*Clinique néphrologique.*
R. CANIVENC	*Histologie, embryologie, cytogénétique.*
G. DELORME	*Electroradiologie.*
J. DEPAULIS	*Séméiologie chirurgicale.*
J. RIVIÈRE	*Séméiologie médicale.*
H. DULONG DE ROSNAY	*Bactériologie, virologie.*
R. DARMAILLACQ	*Gynécologie et obstétrique.*
H. POUYANNE	*Clinique neuro-chirurgicale.*
A. CASTAING	*Réanimation respiratoire et anesthésiologie.*
L. DOUTRE	*Clinique chirurgicale A.*
R. MARAUD	*Histologie, embryologie, cytogénétique.*
H. CABANIE	*Anatomie.*
J. DAVID-CHAUSSE	*Rhumatologie.*
J. STAEFFEN	*Médecine interne.*
P. SOURREIL	*Dermato-vénéréologie.*
P. LOISEAU	*Clinique neurologique.*
P. L'EPÉE	*Médecine légale et médecine du travail.*
R. GENESTE	*Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.*
L. TEXIER	*Clinique des maladies réputées cutanées et syphilitiques.*
J. VIDEAU	*Anatomie et organogenèse.*

PROFESSEUR ASSOCIE :

M.	
J. MOULINIER	*Immunologie, hématologie, maladies du sang.*

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM.	
J. MARQUEVIELLE	*Biochimie.*
M. BLANC	*Psychiatrie d'adultes.*
Cl. MASSE	*Chirurgie générale.*
P. DU PASQUIER	*Bactériologie, virologie.*
J.-P. DUBECQ	*Gynécologie et obstétrique.*
G. NEVERRE	*Physiologie.*
J. MEUNIER	*Histologie, embryologie, cytogénétique.*
A. SERISE	*Médecine préventive et santé publique, hygiène.*
P. FERRET-BOUIN ...	*Biophysique.*

MM.	
P. BLANCHOT	*Médecine interne.*
Cl. BÉRAUD	*Hépatologie, gastro-entérologie.*
J. BROUSSIN	*Radiologie.*
R. TESSIER	*Pneumologie-phtisiologie.*
Cl. LAGARDE	*Cancérologie.*
J. SOUMIREU-HOURAT .	*Gynécologie et obstétrique.*
J. AUBERTIN	*Maladies infectieuses, maladies tropicales.*
J. BENTEGEAT	*Immunologie, hématologie, maladies du sang.*
G. CABANIEU	*Médecine interne.*

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

MM.	
R. JENSEN	*Biochimie.*
Mme J. SÉCHET	*Biochimie.*
H. LAZARINI	*Médecine du travail.*
R. LE LOURD	*Pneumologie-phtisiologie.*
L. COURAUD	*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire.*
L. ARNÉ	*Thérapeutique, réanimation médicale. Rééducation fonctionnelle et hydrologie.*
Cl. MARTIN	*Pédiatrie, génétique médicale.*
Cl. WONE	*Néphrologie.*
J. JULIEN	*Neurologie.*
J.-J. BATTIN	*Pédiatrie, génétique médicale.*
M. DALLOCCHIO	*Cardiologie.*
P. VERIN	*Ophtalmologie.*
M. GOT	*Neurochirurgie.*
J. TAVERNIER	*Radiologie.*
J. VINCENT	*Physiologie.*
R. CHEVAIS	*Anesthésiologie.*
G. GILLARDEAU	*Anesthésiologie.*
G. BRUN	*Gynécologie et obstétrique.*
J. HONTON	*Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive.*
A. HUGUES	*Cancérologie.*
M. SABATHIÉ	*Anesthésiologie.*
A. BROUSTET	*Médecine interne.*
J.-J. LATAPIE	*Médecine interne.*
B. LENG	*Médecine interne.*
J. PACCALIN	*Thérapeutique, réanimation médicale, rééducation fonctionnelle et hydrologie.*
J.-M. CAILLE	*Radiologie.*
P. BESSE	*Cardiologie.*
M. APARICIO	*Néphrologie.*

MM.	
Mme C. BEYLOT	*Dermato-vénéréologie.*
J.-M. GUILLARD	*Pédiatrie, génétique médicale.*
J. PERISSAT	*Chirurgie générale.*
D. LANGE	*Urologie.*
F. COHADON	*Neurochirurgie.*
Mme M.-J. LE REBELLER	*Ophtalmologie.*
F.-X. MICHELET	*Stomatologie.*
J.-Cl. ROQUES	*Biophysique.*
A. CASSAIGNE	*Biochimie.*
J. ROZIER	*Physiologie.*
J. DANGOUMAU	*Pharmacologie.*
J. TRIBOULEY	*Parasitologie.*
G. DELMON	*Anatomie pathologique.*
Cl. BENSCH	*Physiologie.*
P. LEMAN	*Neurochirurgie.*
F. MOREAU	*Médecine interne.*
J.-Cl. FAVAREL-GARRIGUES	*Thérapeutique, réanimation médicale, rééducation fonctionnelle et hydrologie.*
G. COURTY	*Pneumologie-phtisiologie.*
J.-P. BROUSTET	*Cardiologie.*
A. QUINTON	*Hépatologie, gastro-entérologie.*
B. SANDLER	*Pédiatrie, génétique médicale.*
P. BOISSIERAS	*Chirurgie générale.*
M. PARNEIX	*Chirurgie générale.*
A. LE REBELLER ...	*Orthopédie, traumatologie, chirurgie, plastique et reconstructive.*
D. DUCASSOU	*Biophysique.*
Cl. VITAL	*Anatomie pathologique.*
J. BERNADOU	*Médecine préventive et santé publique, hygiène (option clinique). Anatomie et organogenèse (option orthopédie).*
J. SENEGAS	

AGREGES EN EXERCICE :

M.	
F. FONTAN	*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire.*

M.	
J. LASSERRE	*Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive.*

AGREGES LIBRES :

MM.	
G. FAUGÈRE	*Gynécologie et obstétrique.*
L. CORCELLE	*Ophtalmologie.*
M. PORTMANN	*Oto-rhino-laryngologie.*

MM.	
F. BALLANGER	*Urologie.*
J.-P. CALAMEL	*Chirurgie générale.*

DELEGUE DANS LES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES :

M.	
M. BOURGEOIS	*Psychiatrie d'adultes.*

A MA MERE, A MON PERE,

Avec toute mon affection.

A CATHERINE,

Ma force et mon bonheur.

Avec tout mon amour.

A VALENTINE ET OLIVIER,

Ma joie et ma fierté.

Avec toute ma tendresse.

A MON EXTRAORDINAIRE GRAND-PERE.

A LA MERE DE MON EPOUSE.

A MA FAMILLE, A TOUS LES MIENS

AU DOCTEUR J.-M. GASNAULT,
AU DOCTEUR R. GASPARD,

Vous m'avez accordé votre amitié
et votre confiance.
Puissè-je ne jamais les décevoir.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. TESSIER,
Professeur sans chaire de pneumo-phtisiologie,
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service,
Chevalier de l'Ordre national du Mérite,
Croix de guerre 1939-1940,
Chevalier des Palmes académiques.

Vous avez très largement facilité notre tâche en mettant à notre disposition vos observations et les dossiers de votre service.

La confiance et la sympathie que vous nous avez toujours témoignées nous ont particulièrement touché.

Vous nous faites le grand honneur de participer au jury de cette thèse.

Nous vous prions de croire en notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Docteur G. DELMON,
Maître de conférences Agrégé d'anatomie pathologique,
Biologiste des Hôpitaux.

Vous avez suscité notre travail de recherche personnelle et effectué avec une inlassable patience toutes les observations anatomopathologiques que cette étude nécessitait.

Vous nous avez conseillé avec bienveillance tout au long de l'élaboration de ce travail, et fait partager votre foi dans la recherche médicale, à laquelle vous vous êtes consacré.

Nous avons apprécié très vivement la chaleur de l'accueil que vous nous avez toujours réservé.

Qu'il nous soit permis de vous affirmer notre profonde et très sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur M. DALLOCHIO,
Maître de conférences Agrégé de médecine générale,
Médecin des Hôpitaux
(cardiologie et maladies vasculaires).

Vous nous faites l'honneur d'apporter au jugement de cette thèse votre très grande compétence de spécialiste, unanimement admirée.

Nous vous prions d'accepter nos remerciements sincères et respectueux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. CHOUSSAT,

Professeur de Pathologie médicale,
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service,
Chevalier de Légion d'honneur,
Officier des Palmes académiques,
Médaille d'honneur des Epidémies,
Officier de l'Ordre national du Mérite.

C'est pour nous une joie très vive de pouvoir vous exprimer notre gratitude pour l'enseignement, d'une rare élégance, qu'au cours de nos études, vous nous avez prodigué.

Dans votre service, où vous nous avez accueilli avec une extrême bienveillance, nous avons admiré votre grande compétence, votre large compréhension de tous les problèmes humains, et nous nous honorons de l'amitié que vous nous avez toujours témoignée.

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse et fait le très grand honneur d'en accepter la présidence.

Puissiez-vous trouver ici l'expression de notre déférente admiration, et de notre attachement respectueux et sincère.

AVANT-PROPOS

Le travail que nous présentons est une contribution à l'analyse histoenzymologique des cœurs sénescents.

Il nous a paru opportun de consacrer une série de recherches ayant trait à l'état du cœur des vieillards, au point de vue histologique et chimique, afin d'étayer l'une ou l'autre des théories permettant d'expliquer le vieillissement.

Cependant, la présentation de nos résultats ne constituera que la deuxième partie de cette thèse ; il nous a semblé passionnant de faire, dans un premier temps, la synthèse des travaux les plus importants concernant la sénescence et la mort. Certes, nous n'avions pas la prétention d'aboutir à une analyse exhaustive de toutes les recherches effectuées au sujet du vieillissement ; mais nous nous sommes efforcés de rendre compte de l'évolution des différentes théories émises, des vérifications expérimentales qu'elles ont suscitées, lesquelles ont permis d'aboutir à l'établissement des hypothèses actuellement formulées.

La Mort est un mystère, dont on remet la clé soit à Dieu, soit à la Nature, soit à la statistique...

A. Réquet.
(Esprit, III, mars,1965.)

PREMIÈRE PARTIE

DONNÉES GÉNÉRALES

« Vieillard, lui dit la Mort, je ne t'ai point surpris.
Tu te plains sans raison de mon impatience :
Eh ? N'as-tu pas cent ans ?
Trouve-moi dans Paris
Deux mortels aussi vieux ;
Trouve-m'en dix en France... »

J. de la Fontaine,
(*La Mort et le mourant*, VIII-7.)

« *Eh ? N'as-tu pas cent ans ?* »

Qu'elle est inquiétante et douce, cette résignation de l'homme devant la mort du vieillard, des vieillards, des autres vieillards...

Serait-ce parce que cette tristesse naturaliste, accueillie avec tant de faveur, exprime un désespoir qui possède un caractère douillet et confortable, et suppose un « déterminisme qui décharge l'homme « du fardeau de sa Liberté » ?

S. de Beauvoir [13].

Pourquoi notre monde, « en quête de tout », ne fait-il pas plus de cas de cette angoissante inéluctabilité ? (En est-ce une ?...).

D'aucuns se récrieront...

Mais ne pensons-nous pas, nous aussi, souvent : « Eh ? N'as-tu pas cent ans ? »

En fait, si nous sommes surpris par le peu de recherches que ce problème à suscité, on peut, en dehors de toute raison philosophique, tenter de fournir une double explication, sociale et humaine, d'une part, et médicale d'autre part.

SOCIALEMENT

Certes, notre société n'est plus *patriarcale*, et le vieillard, ne produisant pas, consommant peu (tares bien impardonnables, maintenant), est devenu, par excellence, l'inutile. Et trois raisons, principalement, l'expulsent déjà de notre monde.

L'isolement physique [107].

Le vieillard lui fait face, et le supporte de plus en plus malaisément, même dans le cas du solitaire habituel. L'angoisse liée à la peur de la mort se fait jour et grandit. Il existe fréquemment une anxiété d'involution, équivalent mineur des classiques états mélancoliques du vieillard. La demande en « services » s'accroît par suite d'un éclatement véritable du « vécu affectif » du vieillard :

— Rupture avec le groupe social et professionnel, par suite du départ à la retraite ;

— Disparition du conjoint ;

— Départ et dispersion des enfants ;

— Disparition des amis ;

— Réduction de la vie sociale ;

— Difficulté des déplacements et des contacts sociaux, par suite de l'*affaiblissement locomoteur* et *psychosensoriel ;*

— Perte du décor familier.

Malgré les progrès des moyens de communication, d'expression et de diffusion de l'information, le vieillard est assez souvent plus isolé qu'autrefois :

— Dispersion à grande distance des enfants beaucoup plus fréquente ;

— Diminution du *culte de la famille,* et surtout baisse de la *tolérance* du milieu familial à l'égard des petits *troubles du comportement* et du *caractère* du vieillard.

Ainsi, la mort du vieillard ne sait-elle pas être une libération ?

La réduction de l'autonomie.

Deux facteurs se conjuguent pour la déterminer :

— Diminution des moyens physiques et intellectuels, par l'involution, que peut aggraver une pathologie ;

— Diminution des moyens économiques (mise à la retraite, augmentation de la consommation médicale).

La perte de l'intérêt existentiel.

Trois éléments y contribuent :

— Perte du personnage social *(on est un vieillard quand on est à la RETRAITE) ;*

— Difficulté ou impossibilité de réorganiser sa vie dans l'oisiveté aggravée par l'absence d'une éducation des loisirs ;

— Rétrécissement vital : on retrouve là l'isolement, la réduction du champ d'action (pour des raisons économiques ou médicales).

Face à cette disparition de l'intérêt existentiel, trop souvent, le vieillard n'a comme issue que *le refuge dans la psychose* ou *la MORT.*

(Peut-être avons nous développé avec exagération, dans le cadre que nous nous sommes fixé, cette étude des influences sociales sur la mort du vieillard. Mais sachons remarquer l'importance des implications que peuvent avoir nos règles vitales, d'une part sur le psychisme du vieillard, et d'autre part — et secondairement - , sur notre acception de la mort.)

MEDICALEMENT

La rareté des travaux cliniques sur la senescence tient probablement au fait que :

— Elle nécessite essentiellement l'étude du vieillissement physiologique de sujets indemnes de toutes manifestations pathologiques, celles-ci étant habituellement responsables des consultations.

— L'étude du vieillissement humain débouche sur des possibilités thérapeutiques des plus réduites.

— Les modifications visibles sont actuellement irréversibles.

— Les altérations fonctionnelles sont mal connues.

— La rééquilibration est difficile.

Et puis... le vieillard est, soit un « *douteux* », soit un « *compliqué* ». C'est-à-dire qu'il ne relève pas à l'évidence d'une spécialité caractérisée, sauf dans les cas... où il relève simultanément de plusieurs.

Cependant, un double courant de pensée vient bouleverser les données précédentes :

LE VIEILLARD, d'une part, EST EN PASSE DE DEVENIR LE CENTRE DES PREOCCUPATIONS MEDICALES.

Pour le moment, c'est l'interniste et le médecin généraliste qui voient refluer vers eux des vieillards de toutes spécialités. Et c'est pourquoi la médecine générale est devenue identique à la gériatrie.

« Quiconque n'est ni pédiatre, ni accoucheur, n'aura bientôt plus à soigner que des vieillards... »

Et le praticien comprend combien il faut prendre au sérieux les quelques années qui restent au vieillard, et

combien il est important que ces dernières années puissent être les MOINS DOULOUREUSES et les PLUS AUTONOMES possibles, puisqu'à son âge, la vie lui a enlevé ses plaisirs, ses ambitions et sa fonction sociale, et qu'il n'a plus comme centre d'intérêt que *sa vie physiologique.*

Le vieillard ne peut se distraire de sa maladie.

Quant au problème même de la mort du vieillard, son importance, son acuité vont inévitablement croître.

Car si, actuellement, on meurt de maladie (— en fait, la mort d'un vieillard est presque toujours explicable par un ensemble de lésions anatomiques majeures, qui eût amené le même résultat, quel que soit l'âge du sujet, comme le montre l'énorme travail d'autopsies systématiques, que représente la thèse de Loriot [124] et la question qui vient spontanément à l'esprit, à la fin d'une recherche nécropsique chez un vieillard, n'est pas : « Où se trouve la lésion fatale ? », mais, le plus souvent : « Comment cet être a-t-il pu survivre si longtemps, avec de telles lésions ? »), un jour viendra où l'on mourra de vieillesse. Et les recherches modernes semblent de plus en plus infirmer l'adage de Medawar [129] : « Nul ne meurt de la fuite des jours. »

Pour l'homme enfin, au plus profond de son être, un rêve le hante :

RECULER LES LIMITES DE LA VIE ET PROLONGER LA JEUNESSE.

Si l'accomplissement de toute fonction physiologique aboutit à la fatigue, à la satiété ou au désir de repos, l'homme, à l'âge mûr, n'éprouve aucun besoin instinctif de vieillir, et, devenu vieux, de mourir. Extraordinaire ambiguïté (et égoïsme ?) de l'homme, qui accepte avec une

résignation extrême la fin de la vie qu'un âge avancé a « méritée », et qui se révulse devant sa propre échéance.

Et cette angoisse n'a-t-elle pas été la raison, avouée ou non, de multiples recherches, scientifiques ou... moins !

D'ailleurs, de tous temps, malgré des résultats statistiques sans doute fort peu encourageants, ... potions, baumes et élixirs « de longue vie » ont obtenu... un franc succès.

> Citons, pour mémoire, l'ingestion des glandes d'animaux jeunes et sains comme moyen de rajeunissement, prescription découverte sur un papyrus égyptien, mis en évidence en 1875 par Ebers.

Mais, qui a inventé l'opothérapie ?

> Citons aussi l'alcoolat de romarin dont la souveraineté fut défendue par Aristote, puis Hippocrate, le gingembre et le cassis utilisés au Moyen-Age, sans omettre les importants travaux de Brown-Sequard, à la fin du XIX siècle.

Rappelons aussi que l'ELIXIR DE LONGUE VIE, éponyme de nombreuses préparations charlatanesques actuelles, mélange fort savant de teinture d'aloès, gentiane, badiane, rhubarbe, thériaque, safran, agaric blanc et rhyzome de zédoaire, n'a été supprimé du C.O.D.E.X. français qu'en 1949 seulement...

Nous ne pourrions passer sous silence, également, le « Préviscope », rédigé par ordinateur (voir les trois pages de publicité recto-verso dans *L'Express* du 15 décembre 1971), œuvre de R. Wander, directeur de l'Institut européen de recherches sur la prolongation de la vie humaine (pourquoi pas), lequel affirme : « Seuls empêchent de parvenir à cet âge (cent ans) certaines graves maladies, les guerres, les dictatures, les accidents, la toxicomanie, l'hérédité et le manque d'humour. »

A observer le succès foudroyant de cette entreprise, on peut conclure, d'une part, que M. WANDER ne manque, lui, ni d'humour ni de sens commercial, et, d'autre part, que l'antique préoccupation de l'homme, son éternelle préoccupation, reste :

Mourir jeune... le plus tard possible.

Certes, si on considère comme normal que la vie cesse à un moment donné, on peut chercher à en reculer au maximum l'échéance.

ET C'EST BIEN PAR CE BIAIS DE LA MORT DU VIEILLARD, QUE CE PROBLEME PREND AUX YEUX DE TOUS UNE ACTUALITE NOUVELLE : l'accroissement constant et fabuleux du nombre des vieillards, le vieillissement de la population sont des faits incontestables et tout à fait remarquables ces dernières années.

Citons quelques chiffres pour la France :

9 359 000 de soixante ans et plus (17,82 %).
6 680 000 de soixante-cinq ans et plus (13,4 %).
1 000 000 de quatre-vingts à quatre-vingt-neuf ans.
107 000 de quatre-vingt-dix ans et plus.
1 300 centaires (1/40 000).
150 de cent un ans.
50 de cent deux ans.
20 de cent trois ans.
... — ...

(Pas de Français de plus de cent dix ans depuis vingt ans. L'homme le plus vieux, dont l'âge a pu être établi avec certitude est un cordonnier canadien, Pierre Joubert 113 ans et 219 jours).

Or, l'observation de ces données montre, à l'envie, une augmentation extrêmement importante depuis le début du siècle :

En 1900, à Paris, sur 20 000 décès par an, 947 sujets supérieurs à quatre-vingts ans.

En 1950, à Paris, sur 20 000 décès par an, 2 957 sujets supérieurs à quatre-vingts ans.

Et le fait qu'en cinquante ans l'effectif des Français ayant atteint soixante ans ait augmenté de trois millions *frappe les esprits.*

Cet accroissement de la longévité moyenne est apparu comme la conséquence des immenses progrès réalisés depuis le milieu du XIX^e^ siècle en biologie et en médecine avec comme corollaire essentiel la diminution considérable de la mortalité infantile, et les sujets qui atteignent l'âge adulte sont beaucoup plus nombreux.

Mais, en fait, si le nombre des vieillards, si la *longévité moyenne* ont considérablement augmenté, la population représentative des tranches d'âge les plus élevées est restée sensiblement stationnaire.

C'est tout le problème de l'*espérance de la vie à un âge déterminé,* nombre d'années le plus probable qu'il reste en moyenne à vivre à un groupe d'individus ayant un âge donné. (Notion tout à fait différente de la *longévité moyenne,* qui n'est qu'une moyenne des âges de décès.)

Il est évident que la longévité moyenne est égale à l'espérance de vie à la naissance.

> Ainsi, l'espérance de vie, pour un homme de cinquante ans, était de dix-neuf ans sous le Premier Empire ; actuellement, elle n'est que de vingt-trois ans, ce qui paraît fort modeste, eu égard à la longévité qui s'élève, compte tenu de l'ensemble des décès préalables de toutes causes, à :
>
> — 67,2 ans pour les hommes ;
>
> — 73,6 ans pour les femmes.

Toutes les découvertes depuis JENNER et PASTEUR n'ont donc apporté qu'un gain de quatre années au potentiel de vie des hommes de cinquante ans.

Et le bénéfice s'amenuise au fur et à mesure que l'on s'élève dans les tranches d'âge, pour n'être que de quatre mois à soixante-dix ans.

Alors que la lutte contre la maladie s'est montrée pleinement efficace, la médecine ne dispose que de bien peu de moyens pour combattre la sénescence.

Mais, qu'est-ce que le vieillissement ?

L'opposition entre, d'une part, l'évolution constante de notre espèce dans le sens d'une adaptation écologique toujours meilleure et, d'autre part, l'impossibilité immuable de l'organisme de s'opposer et de réparer les « injures et ravages » du temps, peut surprendre.

Lorsqu'on veut fournir une définition parfaite du vieillissement, il est nécessaire de définir tout d'abord ce qu'est un système vivant. La plupart des biologistes admettent que les organismes vivants sont *des systèmes chimiques, utilisant l'énergie et la matière environnante, dans le but de se multiplier*. De toutes les formes possibles de vie, seules ont survécu celles qui se sont montrées capables d'utiliser successivement l'énergie et la matière disponibles, en compétition avec d'autres formes coexistantes, et convoitant les mêmes possibilités. Tôt dans l'évolution, le développement de l'individu prend place, surtout parce que celui-ci survit généralement mieux qu'une masse informe de protoplasme.

Et le vieillissement n'apparaît pas comme une caractéristique d'espèce, mais plutôt comme une caractéristique des individus de cette espèce. Dans la plupart des cas, il semble que le vieillissement apparaissant dans la période postreproductive n'entraîne que peu ou pas d'effets sur la survivance de la race.

Mais quelle que soit l'origine de la sénescence dans l'évolution générale de la matière vivante, on peut la

définir comme : *les modifications apparaissant au cours de la vie, résultant de la diminution des capacités de survie d'un organisme individuel donné.*

Il est évident que cette définition peut supposer plusieurs processus différents.

Comfort [49], qui admet pratiquement le point de vue précédent, donne la définition suivante : « *La sénescence est un processus de détérioration, une diminution de la viabilité, une augmentation de la vulnérabilité.* »

Il serait faux de penser que la sénescence n'est que l'action conjuguée des affections et pathologies diverses, dont le facteur temps accroîtrait inexorablement le nombre, pour aboutir à un épuisement des possibilités de l'organisme, et à la mort.

En fait, nous verrons que tout organisme vivant, et l'homme en particulier, porte en lui « les germes de sa propre mortalité ».

Répétons-le, la longévité potentielle est une caractéristique d'espèce, et non uniquement un fait écologique.

Oublions l'adage célèbre : « L'homme doit son existence aux progrès de la médecine, et ses infirmités aux progrès qu'elle n'a pas fait » (Péquignot [151]).

Et les travaux les plus modernes, que nous allons tenter de résumer afin de fixer un cadre à notre étude, sous-entendent ceci :

L'HOMME EST MORTEL.

Certes, une recherche statistique nous l'eût prouvé à l'envie... Mais une telle déduction n'est pas aussi évidente qu'elle pourrait paraître, et a nécessité de nombreuses démarches, ne serait-ce que nosologiques, séparant des entités trop longtemps confondues :

— La SÉNESCENCE, involution de tout organisme vivant multicellulaire (cette précision semble indispensable) et la SÉNILITÉ, phénomène de dégénérescence prématurée ;

— La GÉRONTOLOGIE, étude des processus de vieillissement, et la GÉRIATRIE, étude de la pathologie de l'homme âgé.

En effet, la GÉRIATRIE est une branche de la médecine et son rôle consiste à remplir, à l'égard de la personne âgée, les mêmes fonctions que la pédiatrie vis-à-vis de l'enfant : assumer l'hygiène générale de la vieillesse, sur le plan général de la santé, répondre à la consultation, prescrire des examens, établir un diagnostic, décider de la thérapeutique, enfin donner des soins dans le domaine de la pathologie.

Comme on le voit, la gériatrie est par excellence interventionniste, comme l'est toute discipline médicale.

La GÉRONTOLOGIE, elle, se définit tout autrement ; en tant que discipline, elle appartient au cadre des sciences humaines. Son rôle est d'étudier le processus du vieillissement ; son objectif, de découvrir les lois de la sénescence.

Par son caractère, comme par son objectif, et également par sa méthode, la gérontologie est une science génétique ; et c'est la seule, peut-être, dont l'intérêt porte sur des processus qui se déroulent de la naissance jusqu'à la mort.

Ce n'est pas seulement la différence entre la vieillesse et la jeunesse, ni même la différence entre la vieillesse et l'âge adulte, qui fournissent à la gérontologie les thèmes de ses recherches. Le champ central des investigations gérontologiques est celui des relations entre le *vieillissement* et la *vieillesse.*

Et ces investigations ont pu déjà montrer que le vieillissement commence de « très bonne heure » :

— Au début de la quatrième décennie pour la force musculaire, la précision et la rapidité de la coordination psychomotrice ;

— Vers le milieu de la troisième décennie pour les fonctions mentales et perceptives ;

— Dès la naissance, probablement, pour certaines fonctions sensorielles (vision, audition).

Concluons, alors, avec Bourlière :

« La vieillesse ne peut plus être considérée aujourd'hui comme la conséquence de quelques maladies dégénératives, dont il suffirait de découvrir le traitement pour assurer à tous les humains une perpétuelle verdeur.

» Tout au contraire, la sénilité (*sic*) apparaît maintenant comme la conséquence d'un long et insidieux processus de sénescence, qui, prenant le relais de la croissance, diminue progressivement l'adaptabilité de l'adulte aux changements de milieu, et modifie ses réactions aux agressions pathologiques. »

(Présentation H.-T. du livre
Progrès en gérontologie [30].)

Ainsi, l'homme, riche à sa venue au monde d'un « capital de vie » potentiel, voit peu à peu ses réserves s'amenuiser « comme une chandelle qui se consume »...

Qui aurait pu imaginer que la flamme d'une bougie fût éternelle ?...

Ajoutons enfin, pour conclure notre présentation de la longévité maximale de l'homme, que les auteurs proposent de la fixer, à l'instar de la plupart des organismes

vivants, à environ six fois la période de développement, soit cent vingt ans. Espérance qui peut nous laisser déçus... mais progrès potentiels fabuleux, si on compare cette marge avec les quatre années supplémentaires qui se sont ajoutées en cent cinquante ans.

Cent vingt ans...

> Dieu dit : « Que Mon Esprit ne soit pas indéfiniment humilié dans l'homme, puisqu'il est chair. Sa vie ne sera plus que de cent vingt ans. »
>
> Genèse, VI, 3.

DONNÉES CLASSIQUES SUR LA SENESCENCE

L'*inéluctabilité* de la sénescence est un des aspects qui ont fasciné de tout temps et les scientifiques et les philosophes.

Et l'on dit :

— Nous commençons à vieillir dès la fécondation de l'œuf.

— La sénescence est le prix que nous devons payer notre différenciation cellulaire...

— La vieillesse est une conséquence inévitable du développement.

Ces constatations ont, très généralement, une teinte philosophique, et l'on retrouve ici le thème majeur selon lequel une forme de vie supérieure, éternelle, ne peut être que la récompense d'un séjour sous une autre forme de vie moins privilégiée. (L'origine de ce thème peut être trouvée dans la mythologie religieuse occidentale, particulièrement dans la chute d'Adam et Eve au jardin d'Eden.)

Mais Minot affirme :

« *La mort n'est pas la compagne universelle de la vie.* »

Dans les organismes les plus inférieurs, la mort n'apparaît pas comme le résultat naturel et nécessaire de la vie. Elle n'est que la conséquence d'un accident, dû à une cause extérieure quelconque.

Voilà bien une affirmation qui ne manqua pas de surprendre. Mais il nous a semblé indispensable d'évoquer ici cet aspect du problème : la place du processus de mort dans l'évolution générale.

Ainsi, d'après Minot, la mort n'est pas le corollaire immédiat de l'existence des organismes les plus inférieurs.

En fait, « l'immortalité » des organites monocellulaires n'est certes pas admise par tous. Cependant, Sonneborn [171] semble avoir démontré, de façon définitive, l'immortalité de certaines sortes de paramécies.

> Ajoutons, avec Weissman [190] que cette immortalité n'est pas absolue, mais potentielle. Les monocellulaires ne sont pas appelés, à l'instar des dieux de la Grèce antique, à vivre indéfiniment...
>
> En fait, la plupart d'entre eux meurent, mais uniquement victimes de leur environnement.
>
> Quant à ceux qui survivent, ils posent en fait un problème plus général :
>
> — Est-ce bien la même substance qui survit ?
>
> — La vie ne repose-t-elle pas, là comme ailleurs, sur un constant remaniement des constituants de la matière ?
>
> — Qu'est-ce donc qui serait, en fait, immortel ?
>
> Apparemment pas une substance donnée, mais une certaine forme de constitution ; le protoplasme des êtres unicellulaires possède une structure chimique et moléculaire telle que le cycle des matériaux qui le constituent se répète indéfiniment, et reste toujours capable de se régénérer aussi longtemps que des conditions externes favorables le permettent.

Ce phénomène est donc en tous points comparable au cycle de l'eau sur la terre, qu'il serait inutile de développer ici.

Cette *immortalité* apparaît donc comme une conception purement biologique, à laquelle on est tenté de comparer la théorie de l'*immortalité* de la lignée germinative, que Weissman étudia avec beaucoup de passion.

Par « lignée germinative » il entendait la chaîne continue des successions génétiques depuis la toute première cellule ayant eu la faculté de se reproduire.

Et Weissman décrivit les « soma » comme des appendices dérivés, attachés aux noyaux de cette lignée. Il écrivit :

« La mort naturelle ne touche seulement que les êtres multicellulaires. On ne la trouve pas chez les organismes unicellulaires. Dans ce dernier cas, le processus d'enkystement ne peut être considéré comme une mort.

» La mort naturelle apparaît au niveau des premiers protozoaires les plus simplistes, comme la limitation de l'ensemble des cellules à une seule génération et des cellules somatiques à une période restreinte. Les cellules somatiques, chez les protozoaires les plus évolués, tendent à persister durant des générations de plus en plus nombreuses, et la vie s'en trouve allongée d'autant.

» Cette restriction va de pair avec une différenciation des cellules de l'organisme en cellules reproductives et cellules somatiques. Cette différenciation se produit par le biais d'une sélection naturelle.

» Les lois fondamentales de la biogénétique ne peuvent s'appliquer qu'aux êtres multicellulaires, et jamais aux formes de vie unicellulaires. Ceci tient à la différence fondamentale existant entre les moyens de reproduction, scissiparité d'une part, reproduction sexuée de

l'autre, cette dernière supposant un stade unicellulaire dans le développement des organismes multicellulaires.

» La mort, elle-même, ainsi que la durée de vie, dépendent toutes deux entièrement de l'adaptation. »

La mort ne serait donc pas un attribut essentiel de la matière vivante. Elle n'est, ni obligatoirement associée à la reproduction, ni une conséquence obligatoire de celle-ci.

Mais elle serait, par contre, un acquis de l'évolution (chaque individu vivant actuellement, dérivant d'une lignée continue depuis les formes de vie les plus simplistes).

Mais pourquoi les organismes pluricellulaires perdent-ils leur pouvoir d'immortalité ?

La réponse à cette question tient sans doute dans le principe de division du travail, lequel apparaît à un stade très précoce du développement des organismes pluricellulaires et augmente de plus en plus avec la complexité croissante des structures, les cellules somatiques s'opposant en particulier aux cellules germinales. Rapidement, les premières deviennent beaucoup plus nombreuses, mais, parallèlement à leur acquisition de nouvelles facultés, elles perdent quelque chose de leur vitalité, quelque chose de leur pouvoir d'accroissement, quelque chose de leur possibilité de reproduction. Et ce, de plus en plus.

La mort est le prix que nous devons payer notre organisation...

Est-ce un prix trop élevé ? A cette différenciation, nous devons l'éventail de nos facultés ; à elle nous devons les moyens d'apprécier la finalité du monde ; à elle nous devons tous les agréments de l'existence grâce aux possi-

bilités très supérieures de nos processus physiologiques ; à elle nous devons nos facultés de relation, les plus précieuses de toutes. Est-ce un prix trop élevé ?...

Pour conclure cette introduction, une remarque s'impose et risque d'influer sur notre conception de la mort, au sens biologique du terme, mais également dans un sens plus général. Trop concernés, trop partiaux, trop subjectifs, la mort ne sait être pour nous, ni un achèvement, pas même une fin. Mais bien plus un phénomène dont la négativité, l'inutilité nous atterrent.

Pourtant, il est indispensable de considérer la mort avec plus d'objectivité, de la désacraliser, de la dédramatiser. Car, sans que nous en prenions conscience, la mort est quelquefois partie intégrante de nous-même.

> Ainsi les hématies humaines, qui sont, à cause de l'absence de noyau, des cellules hautement atypiques, apparaissent pour plusieurs auteurs comme « *mortes* » au moment où elles sont déversées dans le torrent circulatoire.
>
> Rappelons ici que des études de marquage, au Cr 51 et au D.I.P.P. (Di-iso propyl phosphate fluoré), ont montré que la durée de persistance des hématies dans le torrent circulatoire est environ de cent vingt jours. A la fin de cette période, la cellule est reconnue comme « âgée », captée en dehors des vaisseaux, détruite en ses parties constitutives, dont certaines sont réutilisées pour la génération suivante.
>
> Les études les plus récentes de la sénescence des globules rouges ont montré que celle-ci n'était due ni à une interaction d'éléments extérieurs, ni à une altération de son pouvoir métabolique de transport chimique des gaz du sang. Une analyse des différents pools du phosphore a montré une décroissance du taux d'A.T.P. couplée à un accroissement du phosphore organique.
>
> Plus intéressant encore est le fait que l'addition d'adénosine au milieu, ralentit le « vieillissement » et diminue le pourcentage de phosphore organique.

Dans le même cadre, remarquons l'absolue nécessité du processus de mort de nos cellules épidermiques, lequel précède inévitablement la kératinisation, protection indispensable de nos tissus superficiels.

Sénescence et mort ne peuvent être considérées comme des processus de régression. Mais elles s'inscrivent en fait dans le mouvement plus général de l'évolution.

Et Bourlière [35] a écrit :

Aucun organisme ne reste longtemps semblable à lui-même et la sénescence est INELUCTABLE.

L'évolution d'un organisme comprend deux phases :

— Croissance ;

— Phase de maturité adulte, pendant laquelle s'annonce progressivement un vieillissement qui aboutit finalement à cet état subterminal de moindre résistance qu'est la sénescence.

Mais quels peuvent être les facteurs qui président à cette involution ? De quelle nature sont-ils ?

En fait, leur détermination est très malaisée, car l'empirisme est actuellement notre seule méthode d'étude. Et, pour être considérés comme tels, les facteurs de sénescence doivent être caractéristiques d'un groupe, et non d'un ou plusieurs individus de ce groupe.

Strehler [172] propose trois critères :

I. — **Universalité.**

Si un phénomène donné participe réellement au processus du vieillissement, il doit apparaître obligatoirement chez tous les membres les plus âgés de cette espèce.

> Ce critère élimine de nombreuses aberrations héréditaires spécifiques ainsi que des affections qui dépendent d'un environnement donné.

Par contre, certaines formes d'altérations qui touchent un grand nombre d'individus âgés, sans être réellement universelles, ne sont pas nécessairement exclues du cadre du processus général de sénescence :

> C'est le cas, par exemple, de l'incidence du cancer. Le vieillissement peut très bien être caractérisé par une diminution de la résistance vis-à-vis de l'apparition des tumeurs malignes ; et le fait que certains individus ne développent pas de tumeurs, ne peut pas infirmer cette notion. En effet, il se peut que ces individus-là n'aient jamais été en contact avec les agents inducteurs de tumeurs (carcinogènes, virus, radiations, mutations somatiques).

Mais, de plus, si ce critère est défendable d'un point de vue biologique, son application pratique n'est pas toujours très simple.

Il est évident qu'aucune série de mesures n'est capable d'embrasser la totalité des individus d'une espèce. Seul, le recours à la statistique nous permet de faire une extrapolation des mesures simples qui sont seules possibles.

> Il est vrai que la pratique des statistiques constitue, avec le fait de ne pas dire la vérité, les deux façons de mentir...

Et, même en l'absence de mesures, certaines modifications peuvent d'emblée être acceptées comme universelles. C'est le cas, évidemment, des effets du temps et de la température.

II. — **Caractère intrinsèque.**

Ce critère se propose d'éliminer les modifications dues à l'interaction de facteurs exogènes.

En fait, ce critère est loin d'être absolu : certaines modifications dues à la sénescence peuvent être parfaitement universelles, tout en étant dues à des raisons écologiques.

> C'est le cas, par exemple, des altérations génétiques dues au rayonnement cosmique, dont l'effet n'est certainement pas négligeable chez des animaux possédant une espérance de vie suffisante.

Mais, également, le problème de l'action de l'environnement sur notre longévité *ne saurait* raisonnablement *être éliminé* du cadre de notre étude, surtout si d'intéressantes conclusions pratiques peuvent en découler.

III. — **Progressivité.**

Le vieillissement est habituellement considéré plus comme un processus que comme un événement soudain, chaque facteur cumulant progressivement ses effets.

Ainsi de nombreuses affections, d'une extrême fréquence (l'occlusion d'une coronaire, l'accident vasculaire cérébral,...), ne peuvent être considérées, malgré leur universalité, comme facteur de vieillissement.

Généralement, ces derniers doivent leur progressivité au fait qu'ils découlent de modifications qui ont lieu à des niveaux très bas dans la structure vivante, soit cellulaire, soit même organique ou moléculaire. Certes, toute altération moléculaire retentit très rapidement au niveau cellulaire et, par là, au niveau du devenir de l'organisme. Cependant, le très grand nombre de modifications moléculaires nécessaires à produire un changement patent de la longévité tend à faire perdre à ce processus son caractère de soudaineté, lui donnant l'apparition d'une évolution uniforme.

QUELS SONT DONC LES FACTEURS DE SÉNESCENCE ?

FACTEURS INTRINSEQUES SEULS

Nous avons vu que STREHLER considère la sénescence comme un processus dégénératif se traduisant par une diminution de la viabilité et une augmentation de la vulnérabilité de l'être vivant.

Cette conception ne fait intervenir que des facteurs intrinsèques, ce qui constitue un des trois critères précédents, mais qui est en partie contredit par les études sur le vieillissement différentiel.

> En effet, à la suite des travaux de BOURLIÈRE, le vieillissement différentiel constitue une bonne approche des phénomènes du vieillissement en permettant d'étudier l'action des facteurs écologiques sur des populations vivant dans des environnements très différents.
>
> En comparant les populations kabyle et parisienne, BOURLIÈRE a constaté une identité d'évolution staturale, morphologique et de pression artérielle.
>
> Par contre, des différences significatives existent quant au poids, à l'épaisseur du pannicule adipeux sous-cutané, à la cholestérolémie et la bétalipoprotéinémie.

Or, d'après ces auteurs, il est très probable que les facteurs alimentaires jouent un rôle prépondérant dans ces différences de vieillissement.

> Des résultats identiques ont été obtenus par TAKAYAMA étudiant le vieillissement comparé des Japonais et des Européens.

L'intérêt de ces études réside dans le fait qu'elles mettent en évidence la nature et le danger des facteurs *extrinsèques,* permettant ainsi de s'approcher davantage de l'aspect physiologique de la sénescence. Dans ce cadre, des études ont été effectuées dans diverses régions géographiques, mais relevant d'une même ethnie. Et le rappro-

chement entre les facteurs géographiques, économiques et écologiques constituant ces micro-climats, d'une part, et la longévité moyenne, d'autre part, permet d'établir certaines corrélations.

A ce sujet, nous ne pourrions résister au plaisir de rapporter la très sérieuse étude de CARNAC, sur la longévité à Saint-Georges-d'Oléron, île d'Oléron (Charente-Maritime).

Cet auteur note une particulière longévité, et remarque, pour une période donnée, que :

— 30 % des décès sont ceux d'octogénaires,

— dont 25 % avaient atteint quatre-vingt-dix ans.

Pour tenter d'expliquer cette particularité, CARNAC met en exergue :

— La douceur du climat, bien protégé du vent, très ensoleillé...

— Le peu de conséquences économiques de la guerre.

— Une vie généralement simple et frugale.

— L'absence de tension d'esprit entretenue par la presse.

— La présence d'iode dans l'alimentation.

— La consommation d'un vin faiblement alcoolisé et plutôt acide... (Enfin !... on a trouvé une qualité à ce curieux cépage...)

Toutes choses qui devraient passionner de nombreux promoteurs immobiliers...

FACTEURS INTRINSEQUES ET EXTRINSEQUES

En fait, si le vieillissement en lui-même répond parfaitement à la définition de STREHLER (processus dégénératif entraînant une diminution de la viabilité et une augmentation de la vulnérabilité), si cette définition est indispensable à conserver sur le plan biologique, la sénescence chez l'homme se présente comme une baisse pro-

gressive des capacités fonctionnelles, dans le déterminisme de laquelle interviennent des facteurs génétiques, des facteurs extrinsèques et des facteurs pathologiques.

Ce sont donc les facteurs pathologiques (aigus et chroniques) et écologiques (multiples stress, nuisances, pollutions... auxquels l'individu est soumis) qui réduiraient actuellement l'espérance de vie potentielle, celle-ci étant conditionnée par notre patrimoine génétique — pris dans son sens le plus large.

La mise en évidence de l'importance relative de ces différents facteurs est particulièrement précieuse, mais ceux-ci sont tous intriqués, et il est difficile d'en tirer des conclusions pour un individu donné.

Pourtant, cette pluralité de facteurs est intéressante sur le plan thérapeutique, puisqu'il est d'ores et déjà possible d'agir sur certains facteurs pathologiques, et qu'on peut espérer modifier les facteurs de milieu. Il est donc à priori utile de pouvoir les identifier.

Cette identification a posé des problèmes de méthodologie. Pour identifier le vieillissement « normal » (ou physiologique) et le séparer des facteurs pathologiques, il convient de posséder une notion de l'état des systèmes et des fonctions que l'on peut considérer comme normaux aux différents âges.

> Affirmer le caractère pathologique d'une altération de fonction ou de structure chez un patient de soixante-dix ans, uniquement par comparaison avec les valeurs trouvées chez un sujet normal de vingt ans, constitue une démarche intellectuelle discutable. Les efforts des gérontologistes au cours des dernières années ont consisté essentiellement à obtenir une image statistique de l'état « normal » aux différents âges.

Ceci a pu être obtenu grâce à des enquêtes faites chez des sujets de différents âges, bien portants et menant une existence normale.

I. — Méthodes d'études chez l'homme.

a) *Etude de jumeaux.*

Elles montrent que si le vieillissement se fait de façon comparable il n'est pas identique. Ceci démontre encore le poids des influences écologiques.

b) *Etudes transversales.*

On entend par étude transversale l'application simultanée d'une série de tests à un échantillon de sujets d'âges différents.

Autrement dit, on compare à un instant donné les caractéristiques et les performances d'individus appartenant à des cohortes d'âges différents. Mais ces études sont toujours entachées d'erreurs, car :

1° On ne connait pas le niveau de départ des performances des individus :

> Par exemple, il est difficile d'affirmer, si un coureur cycliste et un employé de bureau ont, à soixante-dix ans, la même capacité vitale, qu'ils ont vieilli de façon parallèle. Il est probable que le premier a vieilli plus rapidement que le second.

2° Aux différences dues a l'age, viennent s'ajouter les différences entre générations :

> Il est impossible de penser que le niveau culturel d'un maçon de cinquante ans était, lorsqu'il avait vingt ans, le même que celui d'un jeune maçon âgé de vingt ans actuellement.

3° Très peu de personnes arrivent aux ages les plus avancés. Nos contemporains représentent donc une toute petite fraction de leur cohorte de départ ; une sélection a joué, que nous ne pouvons pas évaluer. A-t-on le droit de comparer cette population, très certainement sélectionnée,

avec des groupes plus jeunes, où se trouvent des individus dont la durée de vie sera sans doute très variable ?

c) *Etudes longitudinales.*

Ici, au contraire, on examine à intervalles réguliers une même série de sujets que l'on suit pendant tout ou partie de leur existence.

Ce qui, en fait, est quasi impossible... sauf pour de petits animaux, mais la généralisation à l'homme doit être très prudente.

> Par exemple, alors que Broman et Trotter [39] ont montré que la densité de l'os humain diminue de façon progressive depuis l'âge adulte jusqu'à la mort, Dry [64 et 65] a pu montrer que, chez le rat, elle reste constante jusqu'à un âge avancé.

II. — Physiologie comparée.

Un organisme quiescent aussi peu différencié qu'une graine de Phanérogamme voit déjà sa viabilité (donc sa longévité) se modifier considérablement en fonction de variables extérieures, telles que la température et l'humidité.

> Rappelons également les travaux de Liu et Walford [123] sur la longévité comparée du *cynolebias adloffi,* petit téléostéen tropical d'Amérique du Sud.

Est-il possible de mettre en évidence des phénomènes de cet ordre chez les vertébrés homéothermes ?

> Carlson et Coll., et Johnson et Coll. [109] ont maintenu, toute leur vie durant, des rats à basse température, de façon à augmenter leurs échanges énergétiques de 30 % afin de maintenir constante leur température centrale. Le résultat fut net : la durée de vie fut considérablement réduite par rapport à celle des témoins. Or, fait important, la mort ne fut pas due à des infections pulmonaires ou à des maladies directement imputables à cet environnement anormal ; *toutes les causes de décès,* cancer inclus, *furent augmentées.*

Est-ce là une preuve du lien entre :

— Intensité des échanges énergétiques, fonction de l'écologie, et

— Vitesse de sénescence ?

III. — Conclusion.

La sénescence participe de deux phénomènes :

— *L'un, mal connu, qui « amène un jour la vie à s'arrêter »*. Ce processus non spécifique débute lorsque l'organisme a terminé sa croissance, et évolue suivant une fonction exponentielle dont l'asymptote tend vers 0.

— *L'autre, qui est « l'usure acquise* évitable » (Torris [177]), traduction des erreurs qui s'accumulent et entraînent de multiples perturbations. Ces erreurs physiologiques et métaboliques dépendent :

- Soit, comme le premier phénomène, de facteurs génétiques ;
- Soit de facteurs de milieu extérieur.

OBSERVATIONS FONDAMENTALES

SUR LE VIEILLISSEMENT

Les études poursuivies depuis vingt-cinq ans sur l'involution des différentes fonctions et aptitudes de l'organisme humain ont abouti à l'individualisation du concept du vieillissement.

Il est vrai qu'il existe une disproportion certaine entre l'effort de recherche suscité par ces études gérontologiques, et l'originalité des résultats obtenus, lesquels demeurent :

— *Sur le plan physiologique,* limités à la constatation que toutes les fonctions de l'organisme s'amoindrissent, et perdent leur efficacité dans la réponse aux agressions.

— *Sur le plan clinique,* les travaux restent uniquement descriptifs.

Sur le plan anatomique, la phase de sénescence se caractérise par une involution progressive, et parfois asynchrone des différents organes accompagnée de modifications du tissu conjonctif, et des substances intercellulaires.

L'observation la plus élémentaire montre que cette involution comprend deux termes majeurs :

— Diminution de la masse métabolique active ;

— Tendance à l'augmentation des graisses et des dépôts et matériaux métaboliquement quasi inactifs.

A défaut d'originalité, il nous a semblé indispensable de « faire le point », de résumer l'ensemble de nos connaissances avant d'aborder l'étude passionnante des théories les plus récentes qui nous sont proposées.

Et nous allons envisager les trois termes précédents, c'est-à-dire :

— La diminution de la masse métabolique active ;

— L'augmentation des graisses de dépôt et des matériaux inactifs ;

— La diminution de la marge d'adaptabilité physiologique des fonctions de l'organisme.

A) DIMINUTION DE LA MASSE METABOLIQUE ACTIVE

Elle est lente et insidieuse, véritable décroissance progressive de la quasi-totalité des organes, et diminution corrélative de leurs performances fonctionnelles tout au cours de notre vie.

Elle peut être mise en évidence par la mesure du métabolisme cellulaire.

I. — Mesure du métabolisme cellulaire.

a) Test au K_{40} (Anderson et Langham [4]).

Son principe est simple : 98 % du potassium de l'organisme est contenu dans les cellules vivantes, dont 60 % dans les muscles ; d'autre part, tout potassium naturel est radioactif, car il contient 0,012 % de l'isotope K_{40}.

La détermination de la radioactivité naturelle de cet élément permettra donc de mesurer la « masse maigre » de l'organisme, c'est-à-dire la masse métabolique active,

par comptage in vivo des rayons Gamma émis. Les courbes décroissantes obtenues sont extrêmement significatives, en corrélation excellente avec le métabolisme de base ($r = + 0{,}96$ %).

b) Estimation de la masse musculaire par le biais de la créatininurie ; malheureusement, la corrélation n'a pas pu être obtenue chez les adultes normaux, et le degré d'activité, comme le type d'alimentation, sont capables de faire varier le taux de la créatininurie de façon aussi importante que l'âge... [14 et 15].

c) Le métabolisme basal,
calculé par exemple à partir de la consommation d'oxygène des tissus. Ce test reste actuellement, pour de nombreux auteurs, et malgré toutes les imperfections et tous les inconvénients qu'on lui connaît, le seul test global de vieillissement qui soit d'application aisée et peu onéreuse.

d) Nous citerons également la mesure de l'eau totale de l'organisme (Shock [166]).

II. — Interprétation.

Ces résultats, de façon très parallèle, peuvent être interprétés par :

— Une diminution de l'activité de

- l'ensemble, ou
- d'une partie des cellules (par diminution de l'activité enzymatique).

— Une diminution du nombre des cellules.

On notera que l'hypothèse précédente d'une altération du fonctionnement des cellules restantes a été rejetée dans la plupart des cas ; seule, la diminution du nombre des cellules interviendrait, mais cette opinion paraît à Dry [63] trop absolue, et les travaux récents sur la fonction thyroï-

dienne permettent peut-être de la remettre en doute ; il s'agit d'ailleurs d'un aspect de ce problème si général de la sénescence, sur lequel notre étude histo-enzymologique va porter.

III. — **Conclusion.**

Le vieillissement des organes se traduit essentiellement par l'involution sénile qui comporte à la fois :

— Une *atrophie pondérale ;*

— Une diminution du nombre des cellules fonctionnelles.

Ceci est vrai pour la grande majorité des organes.

Mais l'atrophie sénile est cependant d'importance inégale :

— Importante au niveau des muscles, par exemple ;

— Minime au niveau du cerveau (chez l'animal et chez l'homme).

Certains organes sont très en avance sur les autres :

C'est le cas :

- du *thymus,*
- des *formations lymphoïdes*

dont l'involution est particulièrement rapide et précoce (travaux de Roessle et Roulet, cités par Dry).

Et seuls quelques organes intégrateurs endocriniens, comme la cortico-surrénale, semblent ne pas obéir à la règle et restent semblables à eux-mêmes tout au long de notre maturité, *tout au moins dans les conditions basales de fonctionnement.*

B) TENDANCE A L'AUGMENTATION DES GRAISSES DE DEPOT ET DES MATERIAUX METABOLIQUEMENT QUASI INACTIFS

(Fibres élastiques et collagènes, par exemple.)

Toutes les vérifications histologiques montrent une réduction du poids des cellules métaboliquement actives, d'autant que le poids respectif des organes reste constant, et même diminue.

C) CARACTERISTIQUES PHYSIOLOGIQUES

Dans l'ensemble, on peut dire que la sénescence s'accompagne d'une diminution progressive de l'activité des grandes fonctions physiologiques. Cette insuffisance progressive a été mise en évidence au niveau de la totalité des fonctions étudiées.

I. — La fonction respiratoire.

La fonction respiratoire est déprimée au cours du vieillissement.

On note :

— Des modifications importantes de la ventilation, avec :

- diminution de la capacité vitale,
- augmentation de l'air résiduel (Schock [166]),
- apparition du phénomène de « TRAPPING »,
- diminution de la ventilation maximale par minute (Dry [63]),

- baisse de la négativité des pressions intra-thoraciques (Pierre et Evert, 1958),
- à noter : aucune augmentation, avec l'âge, de la résistance au trajet de l'air dans les voies aériennes.

— Des modifications de la capacité de diffusion des gaz à travers les membranes pulmonaires. (Il semble qu'il existe une diminution, mais les chiffres fournis ne sont pas tous significatifs.)

II. — La fonction cardiovasculaire.

Les explorations physiologiques de la fonction circulatoire confirment l'impression clinique d'après laquelle, entre vingt et cinquante ans, le fonctionnement cardiovasculaire ne se modifie pas en dehors de causes pathologiques. Cependant, on note :

— Diminution quasi linéaire du débit cardiaque entre vingt et soixante ans, et de la puissance du cœur.

— Ralentissement de la réponse contractile du ventricule ;

— Au point de vue E.C.G. :

- tendance à l'allongement des différents espaces PQ, PR et QT,
- diminution après soixante ans du voltage des différentes ondes,
- « horizontalisation » du cœur.

(Nous n'envisagerons pas ici le difficile problème de la pression artérielle, soumise à l'influence de trop nombreux facteurs, en particulier raciaux, économiques, alimentaires enfin.)

Ces perturbations se retrouvent à tous les étages du système vasculaire. Dans l'ensemble, on constate :

— Une diminution du débit sanguin au niveau de tous les organes ;

— Une diminution de l'amplitude des réponses vasomotrices au chaud et au froid ;

— Une réduction de la perméabilité capillaire.

III. — La fonction rénale.

Elle est déprimée du seul fait de la diminution du flux sanguin rénal.

Diminution de :

— La clearance glomérulaire ;

— La clearance de l'acide para amino hippurique.

D) CONCLUSION

Nous ne poursuivrons pas plus notre étude des différentes fonctions et de leurs caractéristiques, rappelant seulement la diminution générale d'activité.

Cependant, malgré cette involution presque générale du système nerveux et des organes effecteurs, la *constance du milieu intérieur* est à peu de choses près maintenue (*p*H, osmolarité, glycémie)...

> « In biological systems, constants have a way of not being constant. »
>
> S. M. Garn, Science.

Mais cette homéostasie est assurée de plus en plus difficilement, au fur et à mesure que nous avançons en âge.

LA DIMINUTION DE LA MARGE D'ADAPTABILITE PHYSIOLOGIQUE ET PSYCHOLOGIQUE est ainsi la manifestation la plus claire du vieillissement.

Les meilleurs tests de sénescence sont, de ce fait, ceux qui permettent d'évaluer la réponse différente aux divers âges d'un même organe à un effort ou à une agression d'une intensité constante :

Diminution de la vitesse de cicatrisation des plaies.

Ce phénomène, d'intérêt surtout théorique, a été particulièrement étudié par Leconte du Nouy et Carrel [122].

En effet, la diminution est progressive avec l'âge.

D'après ces auteurs, une plaie de 20 centimètres carrés cicatrise en :

— 20 jours à dix ans ;

— 31 jours à vingt ans ;

— 41 jours à trente ans ;

— 55 jours à quarante ans ;

— 78 jours à cinquante ans ;

— 100 jours à soixante ans.

Ces mesures gardent un caractère très théorique et ne sont naturellement pas appliquables pour mesurer l'âge biologique d'un individu.

Si l'on peut affirmer que l'enfant cicatrise plus vite que l'adulte, il n'a pas été démontré de façon formelle une si grande différence entre l'adulte et le vieillard. (Bourlière et Gourevitch).

Ajoutons que Gillman envisage pour expliquer ce phénomène, la conjonction :

— D'une diminution de l'activité mitotique de l'épiderme et

— D'une dépression notable du métabolisme

- des hydrates de carbone,
- des polysaccharides,

dans le derme et l'épiderme.

Le pouvoir de régénération des tissus.

Ainsi l'hypertrophie compensatrice du rein ou de la surrénale contro-latérale après ablation d'un de ces organes diminue au cours de la sénescence du rat (Verzar, 1954 [179]).

Remarques :

Cependant, au niveau du foie, le pouvoir de régénération persiste intact après hépatectomie partielle. Mais, si in vivo le pouvoir de croissance du foie est constant, on observe in vitro un ralentissement de la régénération.

> Molimard, Glinos et Bartlett [87] (1951) ont montré une diminution des possibilités de culture des cellules hépatiques en fonction de l'âge des animaux sur lesquels les échantillons ont été prélevés. Par contre, ce phénomène n'existe pas lorsque les cellules proviennent de tissus hépatiques régénérés.

De même, la molécule de collagène nouvellement formée (par un fibroblaste, par exemple) a les mêmes propriétés chez l'individu jeune et l'individu âgé.

En fait, il faut probablement distinguer, avec Gillman, régénération et réparation.

> Dans l'hypertrophie compensatrice des lobes restants du foie après hépatectomie partielle, on assiste à une hyperplasie du tissu hépatique restant, et le foie n'est pas semblable, après la période de régénération, à ce qu'il était auparavant.

De même, la diminution de la vitesse de cicatrisation chez le sujet âgé apparaît comme une déficience des processus de réparation, et non comme une insuffisance d'un

potentiel de croissance tissulaire resté latent depuis l'âge adulte.

Adaptation de l'appareil cardiovasculaire à l'effort.

— En cas de travail important :
Incapacité d'accélérer le rythme cardiaque (Robinson).

— En cas de travail léger :

Les réactions d'adaptation (augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle) sont beaucoup plus importantes que chez le jeune et le retour à la normale, après la fin de l'exercice, nécessite beaucoup plus de temps (Norris et Schock [137]).

La thermorégulation est déficiente.

L'exposition des sujets âgés au froid n'entraîne qu'une faible augmentation de :

— La ventilation pulmonaire ;

— La consommation d'O_2 ;

— La production de chaleur ;

— Du quotient respiratoire (Horwath).

La réaction de l'organisme aux agressions immunologiques paraît également réduite avec l'âge :

> Le titre sanguin d'agglutinines anti-A et anti-B, maximum à trente ans, diminue avec l'âge. (Furuhata) [81]. Diminution du taux sanguin de properdine entre soixante et quatre-vingt-dix ans (Newcombe).

AU TOTAL :

L'involution des grandes fonctions physiologiques au cours de la sénescence s'accompagne d'une diminution des capacités d'adaptation aux agressions.

Cet accroissement de la vulnérabilité aboutit à la mort.

DONNEES RECENTES AU NIVEAU CELLULAIRE

Nous avons vu que l'évolution d'un organisme comprend deux phases :

— Croissance ;

— Maturité, avec vieillissement progressif,

éléments que l'on retrouve au niveau de tous les organismes pluri-cellulaires, invertébrés et vertébrés, et, parmi ces derniers, vertébrés inférieurs poïkilothermes, et vertébrés supérieurs homéothermes.

Pearl [148] ne pensait pas que l'origine de la sénescence se situait au niveau cellulaire ou sous-cellulaire. Il soutenait que cette involution était le résultat de l'interdépendance des cellules des pluri-cellulaires, sorte de « prix » qu'il fallait payer les avantages de cette spécialisation.

Néanmoins, le concept a persisté selon lequel le vieillissement de l'organisme dépend plus des modifications cellulaires que d'un défaut dans leurs relations ou leur interdépendance fonctionnelle.

Ainsi, la sénescence serait plus une expression de phénomènes cellulaires que d'événements survenant au niveau d'un tissu, d'un organe ou d'une fonction. (Il reste cependant à démontrer que les modifications cellulaires sont bien la cause, et non la conséquence, de phénomènes prenant place à un niveau plus élevé.)

Mais, peut-on parler de *sénescence cellulaire* et confondre les étapes du cycle cellulaire, d'une part, et le vieillissement d'un organisme pluri-cellulaire, d'autre part ?

En fait, on s'est aperçu cependant que tous les organes n'attendent pas la fin de la croissance pour commencer à vieillir :

> Les tissus formés de cellules incapables de division commencent leur involution beaucoup plus tôt que ceux dont les cellules peuvent se renouveler à intervalles réguliers au cours de la vie.
>
> La diminution de la marge d'adaptibilité de notre cristallin commence dès l'enfance, tout comme la perte progressive des neurones de notre système nerveux.

Ainsi s'est imposée progressivement l'idée d'une relation causale entre CAPACITÉ DE DIVISION CELLULAIRE et SÉNESCENCE.

Et on retrouve, en effet, au niveau des cellules, ces différentes phases de croissance, de maturité et de sénescence.

A) CYTOBIOLOGIE

Une cellule vivante, comme toute chose dans la nature, est soumise aux fluctuations de l'environnement chimique et énergétique et, par là, sujette à des perturbations.

Ces altérations peuvent provenir de causes allant de l'accumulation de substances étrangères et de modifications de structures microscopiques ou parcellaires jusqu'à des altérations de systèmes organiques entiers. (Les seules structures inaltérables sont celles qui se trouvent déjà au niveau d'énergie le plus bas.)

En fait, les structures cellulaires que l'on doit étudier dans les recherches sur le vieillissement ne sont ni celles qui se distinguent par une particulière labilité ni, à l'inverse, celles qui possèdent une particulière résistance.

Au contraire, il s'agit de celles dont les durées naturelles de vie sont du même ordre que la durée naturelle de vie de l'espèce en question, suffisamment résistantes pour ne pas être perturbées par des processus de remplacement physiologique, et suffisamment fragiles pour être sensibles aux processus de vieillissement.

Les cellules ne sont pas des systèmes biologiques infiniment compliqués. En fait, le processus de sénescence ne peut s'appliquer qu'à une demi-douzaine de niveaux différents :

1° Les membranes, cellulaire et nucléaire.

2° Les mitochondries, dont l'importance réside dans leur pouvoir de récupérer sous forme de phosphorylation l'énergie puisée dans les composés oxygénés.

3° Le réticulum endoplasmique (et les microsomes).

4° Le noyau, dont les altérations peuvent porter au niveau génétique et au niveau de ses constituants.

5° L'appareil de Golgi.

6° Enfin, un ensemble d'inclusions, vacuoles, granulations, etc., ainsi que les lysosomes et les dépôts de lipofuschine.

Envisageons chaque éventualité :

Mitochondries.

Une méthode très importante de mise en évidence des modifications de fonction des mitochondries, eu égard à l'âge, est l'étude de la présence d'accepteurs de phosphate, les réactions de déphosphorylation de l'A.T.P. jouant un rôle majeur dans la respiration cellulaire.

Barrows [12] a comparé ainsi le taux de consommation de l'oxygène, ainsi que celui de la glycolyse anaérobie dans des coupes de rein et de foie provenant de rats

jeunes (douze à quatorze mois) et de rats âgés (vingt-quatre à vingt-sept mois). Contrairement à une baisse au niveau des coupes de rein, les taux se sont révélés immuables au niveau des coupes de foie ; (Fait que la mesure de la succinoxydase a corroboré.) On ne peut donc conclure.

D'un autre côté, on notera que les cellules hépatiques des souris âgées sont très pauvres en mitochondries. Mais cet aspect accompagne très souvent des altérations vasculaires.

Et l'on remarque que les mitochondries sont toujours très sensibles à l'environnement.

Aussi, certaines modifications séniles observées peuvent, en fait, avoir pour intermédiaire une modification des structures voisines des mitochondries elles-mêmes, mais ayant eu des répercussions au niveau de celles-ci.

Noyau.

Minot affirme que la mort naturelle est une conséquence de la différenciation cellulaire, dont la modification du rapport nucléocytoplasmique est un facteur essentiel (la sénescence se marquant par une augmentation de la masse protoplasmique par rapport au noyau).

Cependant, les travaux les plus récents ont montré, là aussi, que les modifications morphologiques du noyau sont plus imputables aux changements de milieu qu'à des modifications intrinsèques de la cellule. Pourtant, certaines altérations nucléaires sont à l'évidence plus fréquentes avec l'âge :

C'est le cas principalement pour les anomalies chromosomiques, présentes avec une fréquence considérable dans de nombreux tissus, en particulier :

- Foie de chien
- Cobaye — Hsu et Pomerat [105].
- Rat

et surtout chez le hamster chinois (!) dont les 22 chromo-

somes ont été individuellement identifiés, et chez lequel Yerganan [194] a noté jusqu'à 40 à 60 % d'« aneuploïdes » (caryotype anormal).

Nous verrons plus loin les conséquences de ces perturbations.

Microsomes, réticulum endoplasmique et appareil de Golgi.

Un fait intéressant est, ici, la diminution avec l'âge du taux des corps de Nissl dans les nerfs des animaux et de l'homme.

Selon Palay et Palade [143], les corps de Nissl sont des concentrations de réticulum endoplasmique contenant des granulations de R.N.A.

Mais la raison même de ces modifications (directe ou indirecte) est là aussi inconnue.

Membranes cellulaire et nucléaire.

Peu de recherches ont fouillé ce sujet, hormis les travaux de Lansing [119].

> Cet auteur a constaté que le calcium tend, avec l'âge, à s'accumuler à la surface de la cellule.
>
> Ces modifications de structure s'accompagnant de perturbations fonctionnelles : modifications de la perméabilité cellulaire, perturbations au niveau des échanges cellulaires.

Il est probable que ces membranes subissent un phénomène perpétuel de turn-over. Mais les études de Kirk [114], par exemple, ne permettent pas d'établir de corrélations valables.

On espère vivement que des études critiques sur les taux de diffusion trans-membranaires de cellules d'animaux variés à différents âges vont être entreprises.

Lysosomes et dépots pigmentaires.

L'existence de dépôts pigmentaires dans les cellules post-mitotiques telles que les cellules nerveuses ou musculaires (cœur et muscles squelettiques) est connue depuis le début du siècle.

Hyden et Lindstrom [106] mesurèrent les spectres d'émission et d'absorption de ces pigments au microspectrophotomètre. Sur la base de leur constatation, ils bouleversèrent les données classiques en émettant l'hypothèse d'une nature ptéridique.

Gatenby [83] suggéra que ce « pigment sénile » était en fait, une granulation à propriétés sécrétantes, à cause de son appartenance à l'appareil de Golgi.

Finalement, on ne sait toujours pas si leurs rapports anatomiques supposent une relation fonctionnelle, ou s'il s'agit d'une coïncidence.

Deane et Fawcett [53] ont étudié l'accumulation de cellules interstitielles pigmentées dans les ovaires de souris âgées, montrant une « dégénérescence brune ».

Ces auteurs n'identifièrent pas cette substance avec la lipofuschine des autres tissus, mais notèrent qu'elle se présentait comme :

- Insoluble dans l'acétone ;
- Fluorescente ;
- Schiff-négative ;
- Schiff-positive après oxydation par le permanganate.

(Les ovaires de ces animaux étant encore apparemment fonctionnels.)

Une origine différente des corps pigmentaires des ganglions spinaux fut démontrée par Hess [98] sur la base d'une étude en microscopie électronique, et rattachée aux mitochondries. Démonstration qui apparaît maintenant comme peu convaincante.

Pour en revenir aux dépôts de lipofuschine, Sulkin [175] insiste sur leur P.A.S.-positivité.

Celle-ci est normalement utilisée pour mettre en évidence la présence de dérivés hydrocarbonés avec des groupements hydroxyles adjacents, lesquels proviendraient ici de l'auto-oxydation des lipides.

Sulkin nota également la présence de phosphatase alcaline dans ces pigments. Et Tappel [176] a montré récemment qu'il s'agit essentiellement de *phospholipides péroxydés.*

Mais, est-ce que cette accumulation sénile de la lipofuschine appartient bien au processus même du vieillissement, ou bien n'est-elle que la conséquence des multiples stress supportés ?

Une injection de cortisone, diminuant les pressions partielles d'oxygène, acidifiant le milieu, est capable de faire apparaître ces pigments chez le rat, beaucoup plus précocement que normalement.

En 1957, Strehler et Coll. démontrèrent la relation entre le volume des pigments cardiaques humains et l'âge des décès, représentable par une courbe linéaire.

Le taux d'accumulation se maintenant autour de 0,3 °/∞ du volume total du cœur ou 0,6 °/$_{00}$ du volume intracellulaire, par dix ans.

Ce qui représente, pour un homme de quatre-vingt-dix ans, 6 à 7 % du volume intracellulaire.

Ce taux d'accumulation est indépendant de la race, du sexe, etc. avec cependant un taux curieusement très supérieur chez les Japonais.

Il apparaît probable que la lipofuschine est le résultat de l'accumulation et de l'auto-oxydation des composants lipidiques des lysosomes. Ceux-ci doivent subir le turnover général de tous les constituants cellulaires, se renouvelant à l'intérieur des membranes de céphaline ou d'autres phospholipides, lesquelles sont résistantes aux enzymes lytiques cytoplasmiques, et aux enzymes propres aux lysosomes eux-mêmes ; ces modifications métaboliques

perpétuelles étant susceptibles de perturber, à la longue, le fonctionnement de ces membranes, permettant aux enzymes lytiques d'attaquer des substrats auxquels ils ne sont pas destinés.

Ainsi, et quel que puisse être le rôle de l'accumulation de ces pigments dans le processus même de la sénescence, l'accumulation de lipofuschine semble être le résultat de la difficulté croissante de construction d'une barrière aux enzymes lytiques :

— Suffisamment stable pour les contenir ;

— Facile à détruire dans les conditions appropriées (lorsque le développement cellulaire l'exige) ;

— Et possédant également une stabilité suffisante vis-à-vis de l'oxygène et des autres constituants de l'environnement cellulaire.

B) CYTOPHYSIOLOGIE

Rappelons tout d'abord que l'organisme des mammifères (et semble-t-il de tous les vertébrés) est formé de deux types de cellules :

— Les unes capables de se diviser un certain nombre de fois au cours de l'existence : cellules *intermitotiques ;*

— Les autres, *postmitotiques,* fixes, irremplaçables en cas de destruction ou dégénérescence (neurone, par exemple).

Etudions l'incidence de la sénescence au niveau du métabolisme et de la reproduction éventuelle de chaque groupe cellulaire.

I. — Les cellules intermitotiques.

Depuis longtemps, on connaît la possibilité d'erreurs dans le métabolisme cellulaire ; lorsqu'une telle erreur se

produit, la durée de vie de la cellule est le plus souvent raccourcie, et la cellule primitive meurt, remplacée par une cellule jeune provenant de la division d'une autre cellule saine.

Les explications données de ce phénomène de l'élimination des cellules porteuses d'une déviation métabolique sont multiples :

• *Théorie immunologique surtout ;*

La création d'une protéine anormale entraînerait la formation d'anticorps détruisant la cellule hérétique.

> *N. B. :* C'est une des bases de la théorie immunologique expliquant certains cancers par diminution du potentiel immunologique du sujet qui ne serait plus capable d'éliminer les cellules anormales.

• *Déformation du moule de la protéine d'A.R.N. messager* d'où impossibilité probable de se multiplier.

a) Dégénérescence inévitable des cellules. Mise en évidence.

1° *Expériences in vitro.*

De nombreux travaux ont montré que les cultures de tissus n'échappent pas à un processus dégénératif de sénescence, et il semble bien que les *cellules ne soient capables de se diviser qu'un certain nombre de fois.*

α) Cependant, il convient de citer les travaux de :

• Parker [144],

qui réussit à cultiver dans le laboratoire de Carrel une culture de cellules cardiaques embryonnaires de poulet pendant trente-quatre ans.

> En fait, Hayflick [95] se demande si cette immortalité ne serait pas imputable à l'introduction involontaire de cellules neuves, présentes dans l'extrait embryonnaire

ajouté régulièrement au milieu, et préparé à cette époque avec une technique qui permettait la survie de quelques éléments cellulaires.

• Gey et Earle [85],

ont pu démontrer que les populations cellulaires dérivées de divers tissus de mammifères pouvaient se multiplier quasi indéfiniment *in vitro ;*

Mais Hayflick fait remarquer que ces souches cellulaires présentent alors tous les caractères de cellules cancéreuses, bien qu'elles proviennent originellement de tissus sains :

• Elles sont hétéroploïdes (comme les cellules de toutes les tumeurs transportables) ;

• Histologiquement, elles possèdent tous les caractères et les propriétés généralement assignés aux cellules cancéreuses.

β) A l'opposé :

• Hayflick [96],

a cultivé de l'épithélium pulmonaire de fœtus humain dans les meilleures conditions possibles, et il a constaté que ces cellules diploïdes n'étaient nullement immortelles en culture.

Après une période de multiplication active, on commence à voir s'allonger la durée des générations ; l'activité mitotique cesse graduellement, les débris cellulaires s'accumulent, et la culture dégénère.

Cette dégénérescence survient toujours après 50 $\pm$ 10 repiquages, et semble indépendante :

— Des conditions de culture ;

— Des milieux utilisés ;

— De la présence de :

• Mycoplasmes ;

• Virus latents.

• Hay et Strehler, 1967 [94].

« Les fibroblastes d'embryon de poulet ne pourraient se diviser qu'un maximum de 25 fois (un an). »

x) Conclusion (Bourlière [33]).

Pour l'instant, personne n'a encore pu prouver que des cellules présentant le caryotype normal de leur tissu d'origine pouvaient se multiplier *in vitro* pendant un temps dépassant beaucoup la longévité maximale de l'espèce animale d'où proviennent les cellules cultivées.

Les travaux de Krohn [116] sur la transplantation des fragments de peau dans des souches hautement endogames de souris donnent des résultats qui vont dans le même sens que ceux des cultures *in vitro* de Hayflick. Krohn n'a pas réussi à mettre en évidence une « immortalité » des fragments de peau transplantés d'un individu à l'autre.

> Les greffons cutanés provenant de jeunes donneurs peuvent se maintenir en bon état pendant 650 à 1 000 jours, après 2 à 5 transplantations.
>
> Mais, entre les âges de 850 à 1 750 jours, les transplants commencent à s'atrophier et disparaissent progressivement.
>
> Au maximum, ils peuvent durer de quatre ans et demi à cinq ans, dépassant ainsi de fort peu la longévité maximale de la souris.

Ainsi, *in vitro* comme *in vivo*, les *cellules somatiques des vertébrés paraissent donc bien posséder une durée de vie limitée.*

b) Vieillissement et accroissement des anomalies chromosomiques.

1° *Mise en évidence.*

Saksela et Moorhead [159].
Apparition au quarantième repiquage.

Yoshida et Makino [195].

Apparition au quarante et unième à quarante-septième repiquage.

Growley et Curtis [90].

montrent que le nombre d'anomalies chromosomiques augmente avec l'âge de l'animal, dans le foie de souris en cours de régénération.

Jacobs et Coll. [108].

Augmentation chez l'homme du nombre des leucocytes à caryotype anormal avec l'âge.

On peut rapprocher ici les corrélations entre l'incidence du mongolisme et l'âge de la mère, telles qu'elles ont été établies par Penrose [150].

Age de la mère	Incidence (Nombre réel en G.-B.). 1954.
15/19	23
20/24	24
25/29	25
30/34	71
35/39	220
40/44	829
45	2 080

Récemment, découvertes identiques dans le monde animal :

— Phanérogammes (Roberts et Abdalla [157]) ;

— Protozoaires (Siegel [167]).

2° *Interprétation.*

Tout ceci a été interprété comme preuve de l'*importance des mutations somatiques* dans le *déterminisme de la sénescence cellulaire.*

L'explication est plausible, pourvu qu'on admette qu'une mutation somatique, pour entraîner la mort de la cellule dans laquelle elle survient, n'a pas forcément besoin d'atteindre le stade des anomalies du caryotype.

Il suffit qu'une mutation ponctuelle affecte un des loci déterminant la synthèse d'enzymes irremplaçables.

De fait, d'importantes modifications métaboliques, vraisemblablement d'origine génétique, s'observent dans les cellules vieillissantes bien avant le stade des anomalies chromosomiques.

Devi et Coll. [60] ont observé une diminution de la synthèse de l'A.R.N. « A.D.N.-dépendant » dans le foie de rat âgé.

Et Medvedev [130] considère le vieillissement comme dû non seulement à la *somme des seules mutations somatiques, mais aussi à l'accumulation des erreurs moléculaires survenant aux différents stades du transfert de l'information génétique.*

c) En conclusion.

La capacité de division des cellules intermitotiques est donc limitée du fait de l'accumulation progressive des erreurs de transmission, de transcription et de traduction survenant au cours de mitoses successives.

L'accumulation de ces « *fautes de frappe* » entraînerait une incapacité croissante à synthétiser les divers types de molécules protéiques indispensables au fonctionnement cellulaire, et aux mécanismes de division eux-mêmes.

Rappelons ici la sensibilité importante de ces cellules aux effets délétères des :

— **Radiations ionisantes ;**

— **Mutagènes chimiques ;**

et l'hypothèse d'Harmann [92] suivant laquelle les effets des radiations ionisantes, d'une part, et de la sénescence

d'autre part, seraient comparables, a amené à utiliser des produits antiradiations (mercaptopurine) qui semblent efficaces, mais les travaux à ce sujet sont encore trop récents.

Cependant, il convient d'être très circonspect, car beaucoup de choses ont été écrites sur la relation sénescence-mutations, et bien plus encore ont été dites. Mais, si les mutations génétiques ou chromosomiques des cellules somatiques représentaient l'origine même du vieillissement, l'exposition expérimentale d'animaux à des agents mutagènes (chimiques ou R.X.) devrait avoir une action proportionnelle au taux de vieillissement. Or, nous ne savons actuellement mesurer, avec précision, ni le taux de mutations, ni les degrés de vieillissement, et les critères proposés ne sont pas universellement acceptés. Evidemment, on évoque instantanément le cas des cellules post-mitotiques...

De plus, Failla [76] a montré également que le taux de rayonnement pour doubler le pourcentage des mutations (estimation personnelle) est sans commune mesure avec le taux de radiations capable de perturber la durée d'existence chez un animal donné ; quant à certaines espèces, leur durée de vie se trouve augmentée.

Une troisième remarque que l'on peut opposer à cette théorie, est le fait que, dans de très nombreuses espèces, *la longévité féminine est largement supérieure.*

Rappelons enfin la passionnante et très complète étude de Clark [45] et Rubin, lesquels ont examiné la longévité naturelle et les effets d'une irradiation aux R.X. sur la durée de vie d'une espèce de Habrobracon.

> Cette curieuse espèce comprend des mâles haploïdes, des mâles diploïdes, et des femelles diploïdes seulement. Cette étude conclue :

— Tous les mâles non irradiés ont la même durée de vie.

— Les mâles haploïdes sont plus sensibles aux radiations que les diploïdes, (mâles ou femelles).
Ainsi, :

— La durée de vie semble indépendante du nombre de chromosomes.

— Le processus de vieillissement ne semble pas dû à l'accumulation des mutations.

— La sensibilité aux radiations dépend plus du nombre de chromosomes que du sexe.

Au total, on en arrive presque à la conclusion inverse de celle précédemment exposée. A la suite des travaux précités, on pourrait estimer improbable que le processus de vieillissement soit une conséquence de l'accumulation des mutations somatiques.

Cependant, nous allons à nouveau exposer la remarque que nous avons déjà faite : si l'on admet qu'une mutation somatique n'a pas forcément besoin d'atteindre le stade des anomalies du caryotype, pour entraîner la mort de la cellule dans laquelle elle survient, si l'on admet également qu'une mutation ponctuelle peut affecter certains loci déterminant la synthèse d'enzymes cellulaires irremplaçables, les études précédentes ne sauraient infirmer l'hypothèse de Medvedev, selon laquelle le vieillissement procéderait de la cumulation des mutations somatiques et des erreurs moléculaires survenant aux différents stades du transfert de l'information génétique.

Une théorie mathématique a même été élaborée par Goldman qui pense que les systèmes de contrôle des organismes vivants sont de plus en plus sujets à des erreurs dues au hasard, par accroissement du « bruit de fond » de ces systèmes.

Cette réduction de l'activité des systèmes de contrôle s'accompagne d'une désorganisation progressive de l'organisme, avec les conséquences que l'on connaît.

II. — Les cellules postmitotiques.

A l'inverse, elles sont résistantes à l'action des radiations et des mutagènes, et leur longévité peut être considérable.

> Certains de nos neurones ne peuvent-ils pas, par exemple, continuer à fonctionner pendant près ou plus d'un siècle ?

Mais, au cours de leur longue vie, un certain nombre de modifications fondamentales se produisent à leur intérieur, et beaucoup *disparaissent au fil des ans,* phénomène qui rend compte, du moins en partie, de la diminution de la masse métabolique active.

Les cellules survivantes se chargent de leur côté de produits de déchets (pigments par exemple), et il est vraisemblable que *leur fonctionnement* lui-même se modifie avec le temps.

Cette double perte de cellules et de fonctions, dans les organes formés essentiellement de cellules postmitotiques constitue ce que Comfort [50] a appelé le phénomène de la *malignité négative.*

> Ainsi, au niveau des cellules nerveuses, dont Vogt [183] a montré que le vieillissement n'était pas parallèle dans toutes les parties, on constate :
>
> — Des modifications de l'appareil de Golgi ;
>
> — Une tendance à la disparition des corps de Nissl ;
>
> — Des altérations tinctoriales du noyau et des nucléoles ;
>
> —Et quelquefois l'apparition de divisions amitotiques du noyau.

a) Remarque préliminaire.

Il était donc fort important, pour analyser séparément l'action du temps sur ces deux types de cellules, inter et

postmitotiques, de rechercher des organismes composés exclusivement de l'un ou de l'autre.

> Une fois de plus, la physiologie comparée vient à notre secours. Les adultes de certains insectes, la *drosophile* en particulier, sont composés presque exclusivement de cellules non renouvelables.
>
> Dès son émergence de la pupe, l'organisme de la mouche du vinaigre ne va plus être le siège d'aucune division cellulaire, (sauf peut-être pour les gonades). Il devient donc possible d'étudier à l'état pur, pour ainsi dire, le vieillissement des cellules postmitotiques, d'autant que les facilités d'élevage, et la courte vie de l'imago rendent ce travail aisé. Ceci explique pourquoi les recherches les plus intéressantes ont été poursuivies chez cet invertébré.

b) Hypothèse d'Orgel.

Dès 1963, Orgel [141] avait émis l'hypothèse que la principale cause de la sénescence des cellules postmitotiques était leur *progressive incapacité de continuer à synthétiser les protéines indispensables* au fur et à mesure qu'elle vieillit.

Bien que le matériel génétique contenu dans la cellule lui fournisse toutes les informations nécessaires à cette synthèse, on peut concevoir qu'il se produit de temps en temps (et d'autant plus souvent qu'elle vit plus longtemps) des erreurs de transcription et de traduction de cette information.

> Pour la majorité des enzymes, la présence de quelques molécules anormales n'entraînerait probablement qu'une légère diminution de l'activité métabolique.

Mais ceci ne saurait être le cas pour celles qui sont précisément nécessaires pour la transcription et la traduction de l'information génétique :

— A.R.N.—polymérases ;

— Amino-acyl t—A.R.N.—synthétases.

Dans ce cas, une molécule anormale entraînerait la production d'autres molécules anormales. En l'absence de sélection (que ne pourraient effectuer que des divisions cellulaires, ici absentes), il y aurait donc augmentation exponentielle de la fréquence des erreurs dans la cellule post-mitotique, entraînant la *mort* cellulaire.

c) Expériences.

Cette hypothèse a été également testée en 1967 par Harisson [93] et Holliday, chez la drosophile.

1° *Ces auteurs ont essayé d'augmenter* artificiellement le nombre d'erreurs dans la synthèse des protéines avant la métamorphose, afin de voir si le traitement aurait une influence sur la durée de vie des adultes.

> Dans ce but, ils ont introduit dans l'alimentation des larves en pleine période de croissance des analogues non toxiques d'A.A., c'est-à-dire des corps pouvant être incorporés dans la molécule aux lieu et place d'A.A. normaux.
>
> — La Canavine remplaçant l'arginine ;
>
> — L'éthionamine remplaçant la méthionine ;
>
> — La p-fluorophénylalanine remplaçant la phénylalanine ;
>
> — La Béta-2 thiénylalanine remplaçant la phénylalanine ;
>
> — Le 4-méthyltryptophane remplaçant le tryptophane.

Les effets de ces analogues d'acides aminés sur la longévité des mâles adultes furent conformes à ce que l'hypothèse de travail laissait prévoir : *la longévité des animaux traités* fut toujours inférieure a celle des témoins (la différence est significative à « P inférieur à 0,02 »).

2° Harisson *et* Holliday *ont également étudié* l'action de la streptomycine dans les mêmes conditions, cet antibiotique étant bien connu pour déterminer des erreurs dans la synthèse :

— Des protéines chez Escherichia Coli ;

— Des anticorps chez les mammifères.

Là encore, le traitement des larves détermina la mort prématurée des adultes.

3° N. B. — *Les analogues des bases puriques et pyrimidiques* ne furent pas utilisés, les auteurs craignant qu'ils ne soient incorporés à l'A.D.N., et qu'ils puissent ainsi déclencher des mutations somatiques.

4° *Remarque.* — En complément de ces expériences, il est intéressant de rappeler que Clarke et Maynard-Smith [46] ont mis en évidence une augmentation de la synthèse des protéines chez le vieil imago de drosophile (le turnover des protéines est trois fois plus rapide que chez le jeune imago) ; comme si les cellules séniles tentaient de compenser l'augmentation des molécules anormales par une synthèse accrue.

d) Conclusion.

Même chez les vertébrés supérieurs dont l'organisme est composé de cellules renouvelables et de cellules non renouvelables, le cycle vital de l'individu serait génétiquement programmé, comme il l'est chez une plante dont les différents stades de croissance et de flétrissement se déroulent suivant un horaire quasi immuable.

Toutes les cellules postmitotiques disposeraient, dès l'instant où elles se différencient, d'une capacité métabolique donnée, qui serait probablement déterminée par la quantité d'A.R.N. présente après la dernière division.

Une fois celle-ci utilisée, la cellule serait condamnée à mort.

C) THEORIES CONCERNANT

LES MECANISMES DE VIEILLISSEMENT CELLULAIRES

Il est évident que certaines modifications apparaissant au cours de la sénescence sont dues au vieillissement des structures extra-cellulaires et des éléments du tissu conjonctif.

Il semble cependant que les modifications fondamentales ont lieu au niveau des cellules spécialisées qui constituent la majeure partie des parenchymes et des composants actifs des tissus spécialisés.

Quelle est la source principale des modifications au niveau de ces cellules parenchymateuses ?

Au cours de l'étude précédente, portant sur la cytophysiologie, nous avons exposé deux théories complémentaires, concernant les mécanismes du vieillissement : l'hypothèse de Medvedev, d'une part, qui concerne la sénescence des cellules intermitotiques, et l'hypothèse d'Orgel, d'autre part, qui intéresse les cellules non renouvelables, en particulier.

Certes, ces hypothèses, bien que controversées, semblent actuellement les plus séduisantes. Et nous verrons, au cours de notre étude au point de vue chimique du vieillissement, que ces théories pourraient concorder parfaitement avec nos connaissances les plus modernes.

Néanmoins, ces dernières ne sauraient à elles-seules infirmer les autres théories du vieillissement cellulaire qui ont été jadis proposées, et qu'il convient de citer.

Avec Strehler [172], classons toutes les hypothèses en trois groupes :

1° Le premier groupe tient compte de l'instabilité innée de certaines structures cellulaires dues à :

a) Altérations des organites fonctionnels et des enzymes en rapport avec des :

- Accidents thermiques (par exemple) ;
- Réactions entre les structures cellulaires et les produits intermédiaires du métabolisme, labiles et réactifs.

C'est dans ce cadre que s'inscrit la théorie dite « des radicaux libres », qui va faire l'objet d'un plus ample développement à propos du collagène et de son métabolisme, et fournirait une élégante explication au phénomène des pigments séniles.

Il s'agit des produits de réduction de la molécule d'oxygène, tels que les radicaux oxhydriles et dihydroxiles. Ces produits intermédiaires, qui tirent leur origine des radiations ou des produits du métabolisme, sont, grâce à leur importante force électronique d'attraction, très capables de réagir avec d'autres constituants cellulaires, surtout les acides gras non saturés, et spécialement par l'intermédiaire des radicaux hydrogène auxquels ils donnent naissance.

Les radicaux organiques qui sont alors secondairement constitués, sont à leur tour très réactifs, en particulier avec les molécules d'oxygène ambiant, et une réaction en chaîne peut débuter. On comprend alors le rôle protecteur des enzymes comme la catalase, ou la vitamine E, qui apparaît plus intéressant que leurs effets à long terme.

b) Instabilité des systèmes de codage et de transmission.

c) Défauts de constance du milieu.

Il existe vraisemblablement, pour chaque type de cellules de l'organisme, un taux optimum de concentrations de chacun de ses constituants (enzymes, protéines de structure, etc.).

Deux problèmes apparaissent :

— Comment les différentes capacités de synthèse du génome, différentes dans chaque type de cellules, évoluent suivant la maturation et le développement ?

— Malgré ces évolutions, comment une stabilité suffisante est-elle maintenue pendant une période suffisamment longue afin d'assurer la propagation effective de la race ?

Dans ce groupe de théories entrent toutes les hypothèses concernant les « auto-intoxications cellulaires ». Metchnikoff croyait aux effets désastreux de la putréfaction intestinale... Les recherches récentes concernant les cross-linking semblent plus sérieuses, en particulier au niveau des acides gras insaturés.

2° Le deuxième groupe appelé « théories du développement » rassemble des hypothèses basées sur une altération possible des mécanismes du développement embryonnaire et cellulaire, au niveau, par exemple de :

— La différenciation ;

L'adaptation des parenchymes à leur support vasculaire ;

— Les destructions cellulaires.

3° Le troisième groupe de théories est basé sur les relations intercellulaires, particulièrement une compétition immunologique possible entre diverses cellules, compétition de substrats, toxicité intercellulaire, et digestion possible d'un type cellulaire par un autre.

A l'intérieur de cette catégorie, un sous-groupe comprend les inter-régulations, en particulier celles relatives aux effets des hormones, et aux modifications de la sensibilité des organes-cibles.

LE PROBLEME DU COLLAGENE

Etude au point de vue chimique du vieillissement.

Ce problème fait envisager les mécanismes du vieillissement au niveau *moléculaire*, qu'expliquerait la création spontanée de points intermoléculaires à cause des *radicaux libres* (oxydants en particulier).

A) HYPOTHESES

En effet, le collagène humain est en constant remaniement, mais les molécules qui le composent ont une durée de vie très longue.

Les radicaux libres peuvent donc créer des ponts sur :

— Les molécules d'A.D.N.

— Le lysosome

— Le collagène

dont les vitesses de renouvellement sont faibles.

Et les altérations cytochimiques ainsi produites peuvent entraver les mécanismes de reproduction cellulaire.

Remarque : les radicaux libres naissent dans tous les matériaux entreposés qui vieillissent (cuir, caoutchouc...). Est-ce à dire que *l'homme vieillit comme le caoutchouc* ?

B) LE COLLAGENE

ETUDE PRELIMINAIRE

Une des constatations communes du vieillissement tissulaire est la prolifération du tissu conjonctif, et particulièrement du collagène et de la substance fondamentale.

En effet, à côté de modifications cellulaires :

— Fragmentation de l'appareil de Golgi ;

— Vésiculation des mitochondries ;

— Pigmentation des cellules myocardiques ;

— Etc. ;

existe un accroissement du tissu conjonctif, mis en évidence par :

— L'appariton de cellules rondes mobiles ;

— La prolifération de l'appareil fibrillaire avec souvent :

— Augmentation franche des fibres collagènes ;

— Arrangement cristallin plus rigoureux (étude par diffraction aux R.X.).

I. — **Répartition.**

Le collagène, élément structural dominant du T.C., est disséminé dans tout l'organisme. Il constitue 30 % des protéines totales. On le rencontre en particulière abondance :

— Dans le tissu articulaire ;

— Dans les parois artérielles.

Quelle que soit sa localisation, les propriétés du collagène sont très comparables, et il vieillit sensiblement de la même façon.

GRASSMANN a même montré que les variations de composition sont très minimes d'une espèce à l'autre.

II. — **Etude histochimique.**

Cette protéine complexe est formée de l'aggrégation de monomères de tropocollagène soluble. Les fibrilles ainsi

formées ont une structure hélicoïdale et s'associent entre elles pour former des faisceaux de fibres qui s'orientent différemment suivant les tissus dont elles assurent la charpente.

III. — **Etude chimique.**

a) *Primaire.*

Beaucoup d'auteurs soulignent la présence :

— d'hydroxyproline

— de glycocolle 30 %

et Ebel [70] insiste sur le fait que la proline est hydroxylée dans le ribosome du fibroblaste grâce à l'oxygène de l'air (l'acide ascorbique étant cofacteur).

b) *Secondaire.*

Les éléments primaires de tropocollagène (trois chaînes polypeptidiques) sont liés entre eux par des liaisons hydrogène. Ces fibrilles vont, au cours de leur maturation, créer entre elles des liaisons qui se traduisent par une insolubilité croissante de la fibre.

C) LE VIEILLISSEMENT DU COLLAGENE

ETUDE AU NIVEAU DE LA PAROI VASCULAIRE

I. — **Vieillissement au point de vue cytologique.**

A ce niveau, Ebel insiste sur l'importance du collagène dans la média où il est entrelacé avec les fibres élastiques.

Lors du vieillissement, les fibres élastiques dégénèrent et sont remplacées par du collagène. Il en résulte un défaut d'extensibilité décrit par Orcel et Coll. [140].

La dilatation et l'allongement de l'artère s'accompagnent d'une consistance papyracée de la paroi, d'un épaississement diffus de l'endartère avec atrophie des structures élastiques.

Ces auteurs décrivent un processus de fibrose hyperplasique, le plus souvent de l'intima et de la média, avec fusion des fibres collagènes en nappes mal définies qui remplacent les fibres musculaires raréfiées.

Grassmann insiste sur cette altération du T.C. avec envahissement collagénique ; pour cet auteur « *les variations de l'appareil producteur de collagène représentent le symptôme essentiel* et actuellement le plus compréhensible du vieillissement d'un individu et de son tissu ».

Chez les bovidés, Ebel et Coll. ont mis ainsi en évidence une augmentation de 21 % du collagène aortique chez le sujet âgé par rapport au jeune.

II. — Vieillissement au point de vue physique.

Certaines propriétés physiques du collagène se modifient au cours du vieillissement (Verzar, Brocas, Banga [179]) :

• Augmentation du diamètre des fibrilles collagènes, ou plutôt le collagène nouvellement formé est fait de fibrilles plus grosses ;

• L'arrangement « cristallin » de ces fibrilles (étudié par la diffraction aux rayons X) est meilleur, plus rigoureux.

— Augmentation de la température de rupture ;

— Augmentation de la résistance à l'étirement sous l'effet de la température ;

— Diminution des capacités d'imbibition ;

— Diminution de la sensibilité aux collagénases ;

— Altération de la solubilité de la fibre.

(Ainsi, le pouvoir de gonflement du collagène de la peau, des tendons, diminue avec l'âge.)

On peut expliquer ces transformations par un accroissement du nombre des liaisons inter et intrafibrillaires (crosslinking). Cette augmentation du degré de polymérisation au cours du vieillissement se traduit par une meilleure stabilité du collagène. Des liaisons ioniques et électrostatiques se font entre les fibres de collagène, mais également entre ces dernières et les mucoprotéines de la substance fondamentale (Aslan [7]).

(La rupture de ces complexes, par protéolyse, serait susceptible d'altérer gravement les propriétés de la substance fondamentale : Pearson.)

III. — Vieillissement au point de vue chimique.

Ebel [70] souligne l'importance des variations de composition chimique du collagène au cours du vieillissement :

— Augmentation de 16 % de l'hydroxyproline ;

— Diminution de 16 % de la proline ;

— Diminution de l'acide aspartique ;

— Diminution de l'acide glutamique ;

— Diminution de l'arginine ;

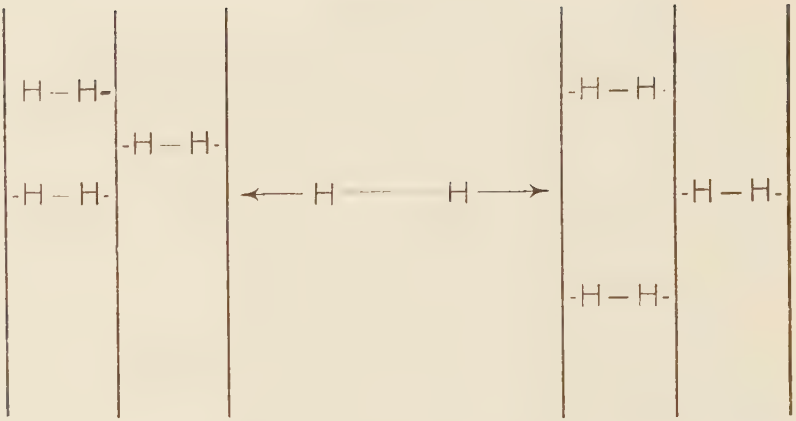
— Diminution de la leucine ;

— Diminution de la lysine ;

Au total la concentration d'A.A. dans le collagène baisse de 7 %.

Ces modifications sont expliquées par Ebel par un catabolisme du collagène portant principalement sur les groupes d'acides aminés polaires ou télopeptides.

Les monomères ainsi amputés se ressouderont entre eux, modifiant les proportions des constituants de la nouvelle fibrille de collagène formée.



1° Tendance à l'accroissement de ces liaisons H entre deux molécules de collagène.

2° Tendance à la rupture des liaisons entre les trois chaînes polypeptidiques d'une même molécule.

3° Tendance à la rupture des télopeptides (groupe d'A.A. polaires).

4° Pouvant se ressouder entre eux.

Cette dénaturation progressive au cours du vieillissement explique en partie les modifications physiques et biochimiques du collagène.

IV. — **Conclusion.**

A la suite de Robertson, Ebel conclut :

« Contrairement aux protéines habituelles, dans lesquelles toutes les molécules ont la même chance de catabolisme que leur voisine, celles de collagène constituent chacune une fraction déterminée d'une architecture continue.

« Ainsi, malgré la similitude de structure de la molécule de base, le métabolisme du collagène, dans un tissu donné, demande à être envisagé séparément, son histoarchitecture étant directement liée au métabolisme moléculaire. »

D) REMARQUES

I. — Rapport entre le vieillissement du collagène et l'artériosclérose.

Les modifications du collagène doivent être distinguées de celles de l'artériosclérose, maladie de la paroi artérielle, qui traduit une réaction aux agressions avec :

— Accumulation de mucopolysaccharides ;

— Constitution de lésions dégénératives suivies d'une réparation avec cicatrice fibreuse parfois calcifiée.

Ici, le dépôt de collagène se fait de façon anarchique, les fibres étant altérées.

Pour Gitman, ces M.P.S. seraient en fait des pseudo-fibres élastiques capables de fixer le calcium (dont la teneur augmente effectivement dans les parois artérielles — Lansing [119]). Celles-ci sont les précurseurs de la réparation des lésions des fibres élastiques, avec formation de cicatrices, en raison de l'incapacité de régénération des fibres élastiques elles-mêmes.

Les M.P.S., capables de fixer des minéraux (calcium) et des graisses, contribuent à l'épaississement et au durcissement des parois vasculaires.

Ici, la proline est augmentée aux dépens de l'hydroxyproline (travaux d'Ebel chez le lapin) contrairement à ce que nous avons vu pour le vieillissement du collagène artériel. La réduction de l'hydroxylation de la proline peut être due à un défaut d'oxygénation, qui entraînerait la formation d'une molécule de tropocollagène par les agents lytiques déversés entre autres par les lysosomes.

Ajoutons, pour tenter de trouver une explication à ces différences entre le collagène sénescent et le collagène scléreux que :

— Si le premier est la conséquence d'un ralentissement métabolique général ;

— Le second traduit la réponse à une agression perturbant tout le métabolisme artériel.

> L'apparition d'athérome est une éventualité courante en Europe occidentale et en Amérique du nord. Sa constation est d'autant plus fréquente que le sujet est âgé. Mais les premières lésions macroscopiques peuvent être découvertes vers la trentaine, et parfois même avant.
>
> Elle est rare dans certains groupes humains où la consommation de protéines et de lipides d'origine animale est faible ou nulle.
>
> D'autre part elle ne touche pas indistinctement toutes les artères, et prédomine sur les branches directes de l'aorte et les coronaires.
>
> Des travaux récents ont permis de mettre en évidence, au niveau des remous sanguins des bifurcations artérielles, des dépôts de plaquettes dont certains sont susceptibles dêtre englobés par l'endothélium vasculaire. L'évolution de ces microthrombi, engainés dans la paroi artérielle, serait susceptible d'être à l'origine de plaques d'athérome.

Ainsi l'âge serait susceptible de jouer un rôle, mais seulement comme facteur-temps permettant des agressions suffisamment nombreuses pour provoquer l'apparition des lésions, dont l'existence appelle secondairement l'athérome.

Le processus biologique de la senescence lui-même *ne serait pas en cause.*

II. — **Le collagène articulaire.**

Ce dernier subit une involution sénile, comme au niveau des artères.

Sa composition est semblable, en particulier l'OH-proline est en abondance, ainsi que le glycocolle (33 % des A.A.).

Sa sécrétion par les chondrocytes se fait sous forme de chaînes polypeptidiques libres, qui se polymérisent dans le milieu extra-cellulaire.

Le vieillissement à l'échelon moléculaire et fibrillaire est identique à ce que nous avons vu précédemment.

Mais la molécule nouvellement formée par un chondrocyte a les mêmes propriétés chez les animaux jeunes et les animaux âgés. En fait, les modifications biochimiques du tissu articulaire sont moins bien connues qu'au niveau vasculaire. (Il est ici difficile de faire la part du temps et des agressions.)

Il a été démontré que les salicylates inhibent la dégradation du complexe chondroprotéines-polysaccharides. Ceci justifierait l'emploi préconisé par certains de l'aspirine ou du salicylate de soude pour prévenir le vieillissement articulaire.

Au total, le ralentissement de l'anabolisme collagénique au niveau du cartilage serait une des conséquences de la diminution du nombre des cellules ; la formation de collagène jeune diminue, pendant que le collagène plus ancien s'accumule, car son catabolisme est très lent.

Mais, les modifications des fibroblastes, les perturbations de la synthèse du collagène et des M.P.S., sont encore mystérieuses. Il est difficile de préciser la perturbation initiale, extracellulaire ou cellulaire.

La recherche et la mise au point de produits capables de régulariser la prolifération et l'activité des fibroblastes et des cellules des tissus conjonctifs différenciés présente un grand intérêt.

On sait déjà que les anti-inflammatoires (corticoïdes et salicylés) sont capables d'influencer la production fibroblastique, lors de la réaction inflammatoire.

D'autres corps : Extrait de Centella asiatica ou Madécassol semblent posséder, en dehors de toute propriété anti-inflammatoire classique, un pouvoir de régulation de l'activité fibroblastique.

Une nouvelle voie de recherche paraît ainsi ouverte dans la prévention des effets du vieillissement sur le T.C.

E) EXTENSION DE LA THEORIE MOLECULAIRE

I. — Les radicaux libres.

Cette théorie du vieillissement reposant sur la formation de ponts intermoléculaires est à l'origine de l'emploi d'anti-oxydants dans les essais de prévention du vieillissement (Harmann [92]).

Tappel [176] a fait une étude très complète du mécanisme de ces modifications moléculaires. Il rend responsable les *radicaux libres*, produits par peroxydation des composés cellulaires, de beaucoup de lésions du vieillard.

Il est paradoxal que *l'oxygène*, aussi indispensable à la vie, *soit si toxique* dans certaines conditions. En effet, cet auteur a montré que les lipides poly-insaturés peuvent être peroxydés, donnant alors des composés semi-stables, et libérant des radicaux libres.

En fait, il existe des mécanismes protégeant physiologiquement les lipides poly-insaturés de l'oxydation.

Le seul mécanisme naturel connu est la vitamine E ou tocophérol, que l'on trouve abondamment dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique, (surtout les lysosomes). Ces anti-oxydants sont appelés par Tappel : « Free radical scavengers » (débarrasseurs de radicaux libres).

Des applications thérapeutiques sont actuellement en cours d'étude chez l'homme (El Khatib et Coll. [73].

Mais ces possibilités anti-oxydantes physiologiques seraient telles qu'un apport alimentaire constitué pour 1 % des calories par ces lipides serait le maximum tolérable.

A titre de comparaison, l'Américain moyen en consomme *17 fois plus*... sur les 40 % de lipides totaux).

Par ailleurs, ces lipides poly-insaturés seraient recommandés contre les maladies vasculaires et l'athérome...

Ces lipides entrent dans la composition de la membrane de différents constituants de la cellule (réticulum endoplasmique, mitochondries).

C'est au niveau de ces organites cellulaires que les radicaux libres agissent. Ces molécules possèdent en effet un électron libre et sont très énergétiques. Ils créent des polymérisations, des ruptures de chaînes polypeptidiques, modifient la structure des A.A. entraînant une perte de la spécificité biologique, lésions siégeant au niveau de l'ergastoplasme et des mitochondries.

Il en résulte une altération des lysosomes qui peuvent soit se rompre, et libérer leurs enzymes hydrolytiques (entraînant la mort de la cellule), soit perdre leur fonction de détoxication de la cellule (catabolisme des déchets) qui voit alors s'accumuler les produits de son métabolisme sous forme de pigments, si fréquemment rencontrés chez le vieillard au niveau du cœur, du cerveau et des muscles.

Applications expérimentales.

Un certain nombre de produits anti-oxydants synthétiques, limitant l'apparition de radicaux libres, déjà utilisés pour prévenir le vieillissement par péroxydation des cuirs et du caoutchouc, (...) ont été ajoutés à l'alimentation animale. Ce sont :

— Santoquin (U.S.A.) = 12 dihydro 6 étoxy 224 triéthylquinidine ;

— D.P.P.D. (U.S.A.) = diphénylphénylènediamine ;

— B.H.T. (U.S.A., G.-B.) = hydroxytoluenediterbutylé ;

— Ethoxyquin (G.-B.) = dihydroétoxytriméthylenequinidine.

En fait Harman [92] a trouvé un allongement de la longévité moyenne, mais *non de l'âge maximum* de la vie (étude chez la souris avec le B.H.T.).

Certes, ces composés ne sont pas encore utilisés en clinique humaine mais ils peuvent ouvrir une voie d'avenir.

Certains produits du métabolisme intermédiaire sont effectivement capables de provoquer des cross-linking, élément majeur de sénescence du collagène.

Ainsi Bjorksten [25] insiste sur le pouvoir que possèdent, à cet égard, certains acides du cycle de Krebs, les quinones (il existe des composés quinoniques dans le « pigment » des tissus âgés).

II. — **Conclusion pratique.**

Rappelons également que l'oxydation des graisses favoriserait les liaisons intermoléculaires des protéines et la précipitation de ces derniers. (Problème des radicaux libres.)

Il en résulte, pour Bjorksten, la nécessité de limiter au maximum l'activité du cycle de Krebs (réduction de l'alimentation), de réduire l'oxydation des graisses, et d'assurer un apport suffisant de protéines. On pourrait ainsi éviter la précipitation intracellulaire de masses inactives susceptibles de perturber le fonctionnement cellulaire et d'inhiber en particulier les synthèses indispensables.

SYNTHESE DE NOS CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA MORT

Suivant une démarche sériée, mais ne tenant nullement compte de la chronologie réelle des découvertes et des travaux concernant ce problème, nous avons tenté de rapporter ici l'ensemble de nos connaissances sur la sénescence et la mort.

A PARTIR DES DONNÉES CLASSIQUES SUR LA MORT, nous pouvons affirmer un certain nombre de faits :

1° *La mort n'est pas la compagne universelle de toutes les formes de vie.* Partant des théories de MINOT (1930) et de WEISSMAN, il semble que SONNEBORN ait apporté la preuve formelle de « l'immortalité » de certaines espèces vivantes.

2° *La mort est le prix que nous devons payer notre organisation.* Plus que l'involution de nos cellules, elle est au contraire le terme ultime d'évolution (exemples des hématies et des cellules kératinisées).

La mort de notre corps, c'est-à-dire l'ensemble de nos cellules somatiques, n'étant que l'aboutissement de notre évolution.

3° *Quels sont alors les facteurs de sénescence ?*

Leur définition se heurte à un certain nombre de critères :

— universalité,

— origine intrinsèque,

— progressivité.

étant entendu que ces critères ne sauraient être exclusifs, dans de nombreux cas.

A la suite des travaux de Bourlière, on doit admettre comme évidente l'action de facteurs écologiques sur notre senescence. Mais l'écologie n'est pas seule en cause et, à côté d'un phénomène « d'usure acquise évitable », la senescence participe également d'un phénomène intrinsèque.

A partir des observations fondamentales sur le vieillissement, c'est-à-dire lorsqu'on observe le phénomène de sénescence a un second niveau, non plus celui de l'organisme, mais celui de l'organe, on aboutit sans équivoque possible à une certitude :

L'involution des grandes fonctions physiologiques au cours de la sénescence s'accompagne d'une diminution des capacités d'adaptation aux agressions. Cet accroissement de la vulnérabilité aboutit à la mort.

Au niveau cellulaire et moléculaire.

La découverte d'un phénomène de sénescence a constitué vraisemblablement le pas le plus important que nous ayons effectué dans ce domaine.

A côté des observations de cytobiologie, tout à fait indubitables, les expériences de cytophysiologie se sont révélées passionnantes et très troublantes.

En ce qui concerne les cellules intermitotiques, leur dégénérescence inévitable a été formellement démontrée par Hayflick (1968) d'une part, et Krohn (1967) d'autre part.

Un accroissement des anomalies chromosomiques ayant été également mis en évidence, une *théorie* vient évidemment à l'esprit, concernant *l'importance des mutations somatiques dans le déterminisme de le sénescence cellulaire,* la capacité de division des cellules intermitotiques étant de ce fait limitée par l'accumulation progressive des erreurs de transmission, de transcription et de traduction survenant au cours de mitoses successives.

Mais nous avons vu également qu'il convient d'être très circonspect et que l'on doit admettre d'emblée qu'une mutation somatique, pour entraîner la mort de la cellule dans laquelle elle survient, n'a pas forcément besoin d'atteindre le stade des anomalies du caryotype.

En ce qui concerne les cellules postmitotiques, les travaux de Harrisson et Holliday (1967) ont permis de tester élégamment l'hypothèse qu'Orgel avait avancée dès 1963, c'est-à-dire :

Toutes les cellules post-mitotiques disposeraient, dès l'instant où elles se différencient d'une capacité métabolique donnée. Une fois celle-ci utilisée, la cellule serait condamnée à mort.

Il reste donc à définir quelles sont, ou quelle est la cause même de cette sénescence cellulaire. A ce stade, nous ne pouvons avancer actuellement que des *THEORIES.*

1° Théorie basée sur une modification primitive des relations intercellulaires prises dans leur ensemble.

2° Théorie basée sur une altération possible du mécanisme de développement embryonnaire et cellulaire.

3° Théorie tenant compte de l'instabilité innée de certaines structures cellulaires. Il faut bien considérer la cellule comme un ensemble de réactions biochimiques

extrêmement complexes dont le déroulement, immuablement programmé, n'en reste pas moins soumis aux règles universelles dont découlent les lois du hasard.

Cette théorie semble de loin la plus séduisante, en particulier à la lumière des travaux exposés ensuite, à propos du vieillissement du collagène, et faisant envisager la sénescence au niveau chimique et électronique.

En fait, on aboutit à la notion toute moderne de *fiabilité* des réactions quelles qu'elles soient. Fiabilité de la mécanique, fiabilité de réactions physiques... *Fiabilité de l'homme...* en tant qu'ensemble de réactions physico-chimiques, se déroulant dans une promiscuité dangereuse, propice aux perturbations, comme la genèse de radicaux libres peut en représenter.

Mais il nous faut bien, cependant, admettre l'impossibilité dans laquelle nous sommes de fournir des arguments tangibles en faveur de l'une ou l'autre de ces théories. Mais, peut-être, ce résumé de nos principales connaissances sur la gérontologie et la mort, permet-il de mieux comprendre les voies actuelles de la recherche.

En effet, il existe encore de nombreux chemins inexplorés dans cette tentative d'explication du vieillissement : la solution de ces problèmes constitue le but des travaux entrepris dans le monde entier.

RECHERCHE ACTUELLE ET FUTURE

Sans tenter d'établir une hiérarchie d'importance, nous pouvons classer en plusieurs rubriques, l'ensemble des démarches à entreprendre.

1° **Etude des effets de la température sur les mammifères.**

Il serait très intéressant de déterminer si le pouvoir de sénescence chez les homéothermes est sujet à des varia-

tions par modification de la température du corps, comme c'est le cas pour les poïkilothermes.

> L'utilisation de méthodes permettant l'induction d'hypo ou d'hyperthermie tout au long de la vie d'un nombre suffisant d'animaux constituerait une première approche.
>
> Une autre possibilité serait donnée par la comparaison des moyennes de température corporelles entre des « familles » à vie courte et d'autres à vie longue.

La connaissance du mécanisme présidant à la régulation de la température des homéothermes présente un double intérêt, théorique d'une part, pratique également. La possibilité que ce thermostat fonctionne par *modifications physiques de plusieurs lipides*, dont le point de solidification serait justement à la température normale du corps de l'animal en question, ouvre la voie à de nombreuses recherches expérimentales, ainsi que l'éventualité d'une influence sur cette régulation thermostatique que pourrait avoir le degré d'insaturation de ces lipides.

2° Etude des capacités de régénération.

En dehors du fait que certaines espèces possèdent un pouvoir considérable de régénération de certains organes détruits, nous n'avons pas encore de connaissances précises des possibilités des mammifères — et de l'homme en particulier — à ce sujet.

> Nous ne comprenons pas les stimuli capables d'exacerber le pouvoir régénérateur, et nous ne savons pas si des manipulations chimiques appropriées seraient capables de modifier ce pouvoir de remplacement cellulaire et de reconstitution des organes.

D'ailleurs, la question fondamentale de cette recherche consiste à savoir si la régénération, telle qu'elle apparaît chez les mammifères, dépend de la présence d'une

réserve de cellules indifférenciées, ou si elle suppose un processus de dédifférenciation, développement, et redifférenciation.

3° **Etude des facteurs présidant au développement cellulaire.**

Une étude générale des facteurs qui limitent normalement la division cellulaire peut apporter de nombreux éclaircissements sur le problème du vieillissement.

4° **Etude de la longévité des structures intracellulaires.**

L'utilisation de techniques de marquage appropriées, associée avec l'étude isolée des divers constituants de la cellule à des intervalles de temps variés après le marquage, seraient capables de fournir les informations de base nécessaires à l'étude des nombreuses théories de vie et mort cellulaire.

Ces études ne doivent pas être limitées à des tissus ou des cellules données, mais doivent être orientées vers la recherche de la longévité de tels ou tels types de composants cellulaires.

A ce niveau, les études au tritium ou à l'azote-15, ainsi que le recours à l'autoradiographie, semblent très intéressants.

5° **Etude des modifications des propriétés immunologiques.**

Possibilité d'apparition avec l'âge, soit de réactions auto-immunes, soit d'immunotolérances.

On peut envisager des méthodes de transplantation expérimentale de tissus ou d'organes entre animaux adultes, ainsi que les possibilités de cultiver *in vitro* des orga-

nes ou des tissus de remplacement dans le but d'opérer des substitutions ultimes chez des animaux sénescents.

6° **Mise en évidence des mécanismes de contrôle de la synthèse et du catabolisme des constituants cellulaires.**

Ainsi et surtout, les LYSOSOMES. A la fois parce que ceux-ci semblent en relation avec les inclusions pigmentaires séniles, lesquelles peuvent jouer un rôle dans le dysfonctionnement progressif des cellules parenchymateuses, et, d'autre part, parce que le processus de mort cellulaire, de résorption et d'atrophie peut traduire le dysfonctionnement des mécanismes contrôlant l'activité des lysosomes, il est très important d'envisager une étude de base de ces différents facteurs, systémiques (comme les hormones), et intracellulaires, qui contrôlent les synthèses et catabolismes biochimiques.

D'un point de vue plus général, le contrôle de la synthèse de tous les composants cellulaires comprenant :

— les organes subcellulaires,

— les mitochondries,

— les microsomes,

constitue une voie de recherche très intéressante.

7° **Etude de la biochimie de la mort cellulaire.**

On ne connaît que peu de choses des événements qui se passent lorsqu'une cellule meurt. Certains tissus pour lesquels la mort cellulaire est une nécessité (comme la peau où la mort cellulaire précède la kératinisation) sont capables de fournir des exemples nécessaires à l'étude de cette question générale.

La mort des cellules en culture, sous l'influence de diverses conditions de *p*H, anoxie, etc., doit être étudiée pour savoir s'il existe plusieurs dénominateurs communs régissant la destruction cellulaire. Pour certains types de cellule, l'absence d'oxygène semble primordiale. Pour d'autres, cela peut être des facteurs très différents. L'ensemble des modifications morphologiques, ainsi que les évolutions biochimiques qu'elles sous-entendent, peuvent donc être l'objet de recherches passionnantes.

DEUXIÈME PARTIE

LE CŒUR SENESCENT

APERÇU HISTOENZYMOLOGIQUE

PRESENTATION DE NOTRE RECHERCHE

C'est précisément dans le cadre précédent de l'*étude de la biochimie de la mort cellulaire,* que nous avons essayé d'apporter notre contribution à la recherche de l'explication des phénomènes de la mort.

En fait, notre idée-princeps était la suivante :

A) DE QUOI MEURENT LES GENS QUI NE MEURENT DE RIEN ?

Il est vrai qu'il est bien décevant de voir, dans un service de gériatrie, par exemple, des individus décéder sans que l'on puisse, en aucune manière, fournir une explication à leur agonie.

Meurent-ils de vieillesse ?...

Il nous a semblé passionnant de pratiquer une recherche nécropsique dans tous les cas pouvant relever de ce groupe.

En fait, nos premières constatations opératoires, allant immédiatement dans le sens des très importants travaux déjà publiés, nous ont bien vite donné à penser qu'il ne fallait pas s'attendre pouvoir tirer des conclusions originales de telles observations. Les vérifications nécropsiques mettent en évidence, chez le vieillard apparemment indemne, une mosaïque de faits pathologiques

pour lesquels il est hasardeux d'établir ou non une relation de cause à effet avec la mort, et ceci à l'inverse du jeune où, le plus souvent, on met en exergue dans ces cas de décès précoce une événement pathologique donné.

Au total, une abondance de résultats, dépassant trop largement nos espérances, nous a laissés indécis.

De plus, il ne nous a pas semblé alors qu'un tel travail puisse apporter un éclairage nouveau sur le problème de la mort du vieillard, surtout si l'on extrapolait les résultats d'une série peu importante. Enfin, la mise en évidence de certaines lésions, aussi graves et patentes soient-elles, ne permet pas toujours d'expliquer les phénomènes successifs exacts qui ont abouti au décès.

B) NOUS AVONS DONC DECIDE DE NOUS LIMITER A L'ETUDE D'UN SEUL ORGANE

dont l'arrêt de fonctionnement est le phénomène le plus concomitant avec la mort « clinique ».

Certes, on pense d'emblée au CŒUR.

1° **Il peut paraître simpliste de lier de cette manière mort et arrêt du cœur.**

Mais, tout en rejetant formellement toute relation préconçue de cause à effet entre l'arrêt du cœur et la mort, l'un et l'autre n'étant nullement synonymes.

a) *Il est impossible de ne pas admettre* que la mort et l'arrêt du cœur sont parfaitement concomitants dans les conditions physiologiques (ceci afin d'isoler les cas de maintien en survie de muscles cardiaques par perfusion et autres techniques appropriées).

b) *Que l'arrêt cardiaque soit ou non le primum movens* du « phénomène-mort », on comprend aisément qu'un arrêt circulatoire, entraînant une perturbation irréversible de notre homéostasie biochimique, aboutisse à une détérioration universelle. (L'une des conséquences les plus rapides et les plus évidentes étant la destruction par anoxie et acidose de nos structures cérébrales).

c) *Le cœur est — histologiquement — un organe relativement simple.* Il s'agit, dans sa quasi totalité, d'un tissu musculaire dont le mécanisme de fonctionnement est assez aisément explicable. Citant Labadie [118], nous tenterons plus loin de le résumer.

Ce tissu musculaire automatique étant sous la dépendance de structures nerveuses extrinsèques et intrinsèques.

2° **Ainsi, on isolera plusieurs éventualités.**

a) *Dans un premier cas, le cœur peut être, par lui-même,* la cause de la mort :

— Par déficit musculaire :

- « Physique » : c'est par exemple le cas au cours d'une rupture du cœur, immédiatement après un infarctus. Aucun phénomène central ne peut ici être mis en cause.
- Biochimique : déficit enzymologique.

— Par perturbation d'origine nerveuse de son fonctionnement. Ce peut être le cas s'il y a anoxie brutale de son tissu nerveux (sinus de Keith et Flack, nœud d'Aschoff-Tawara, faisceau de His et réseau de Purkinje).

b) *Mais l'arrêt du cœur peut découler également* de phénomènes extérieurs :

— Neurologique : c'est le cas de la syncope-réflexe.

— Musculotrope, par :

- Perturbation de l'hémodynamique ;
- Perturbation biochimique au niveau de
  - ses combustibles,
  - son comburant : l'oxygène.

3° **Il nous a semblé digne d'intérêt de transposer à ce niveau notre problème initial.**

En effet, une étude précoce anatomique, histologique, histochimique et histoenzymologique permettrait d'affirmer s'il y a ou non trouble primitif du cœur.

Et, pour en revenir à ces décès inopinés des personnes âgées, qui pour nous avaient valeur de « décès par sénescence », il nous a paru intéressant de fournir une statistique sur l'état du cœur des vieillards.

— Au point de vue anatomique, nous nous sommes limités à quelques constatations très particulières, notre série étant trop brève.

— Au point de vue histologique, nos observations fragmentaires vont parfaitement dans le sens des nombreux travaux publiés.

— Sur l'étude chimique et histoenzymologique enfin, nous avons fait porter tous nos efforts, essayant d'analyser dans ce cadre le « *profil* » du cœur sénescent.

RAPPEL BIOCHIMIQUE DU FONCTIONNEMENT DU CŒUR

Pour mieux comprendre les tenants et les aboutissants de nos recherches enzymologiques, il nous a semblé indispensable de rappeler les grandes lignes du fonctionnement du cœur.

Nous avons emprunté les six premiers paragraphes de ce chapitre au remarquable ouvrage de Labadie [118], dont nous citerons de larges extraits.

Avant de décrire le merveilleux fonctionnement de ce moteur qui travaille sans désemparer de la vie intra-utérine à l'article de la mort, sans jamais témoigner de fatigue, il convient de rappeler que la pièce maîtresse de toute libération d'énergie est représentée par le *cycle de Krebs*, puis par cet échangeur d'énergie qu'est la *chaîne respiratoire* dite encore « *chaîne des transporteurs d'hydrogène* » ou « *chaîne des transporteurs d'électrons* ».

A) LE CYCLE DE KREBS

Rappelons qu'il se situe dans ces centrales à énergie que sont les *mitochondries* et qu'il dégrade totalement, qu'il « broie » les molécules d'acétate, qu'elles soient d'origine glucidique ou lipidique, par le truchement de deux décarboxylations et de quatre déshydrogénations. Tous les atomes d'hydrogène présents dans la molécule d'acétate sont alors libérés et ainsi s'opère, par voie de conséquence, une séparation première de l'énergie dont les électrons sont porteurs.

Les voies d'accès sont bien sûr multiples, mais d'importances bien différentes par comparaison avec ce qui se passe dans les autres muscles striés.

B) LES VOIES D'ACCES

Le myocarde est un peu tel ces moteurs universels qui peuvent s'accomoder, avec un égal bonheur, de carburants aussi variés que l'essence, la brillantine, ou l'huile de table...

Tous les métabolites lui sont bons, *pourvu qu'ils puissent s'intégrer dans le cycle de Krebs.*

1° La voie d'accès lipidique.

Bing a relevé l'importance quantitative un peu surprenante de l'apport lipidique dans l'alimentation de la fibre cardiaque.

« Non seulement le myocarde sait, mieux que tout autre muscle, dégrader de façon parfaite les acides gras, mais ceux-ci représentent déjà à l'état normal, près de 60 % *des apports métaboliques.* »

Le pouvoir d'extraction des acides gras non estérifiés plasmatiques est considérable, et ce d'autant mieux

— que les besoins énergétiques augmentent,

— que les apports glucidiques se montrent défaillants.

L'utilisation de ces acides gras est caractérisée par l'importance de son rendement énergétique.

Les longues chaînes polyéthylèniques renferment bien plus d'hydrogène que maint autre substrat. Cet hydrogène est libéré, soit dans le cytoplasme à l'occasion des béta-oxydations itératives qui segmentent peu à peu l'acide gras en petites molécules d'acétate, soit dans les mitochondries lors de la dégradation de ces dits acétates au travers du cycle de Krebs.

En tout état de cause, et quel que puisse être son mode de libération, cet hydrogène est lié à l'acceptation par la chaîne respiratoire, c'est-à-dire aux processus de la vie aérobiotique.

L'utilisation des acides gras ne peut donc se concevoir en l'absence d'un métabolisme floride.

En fin de compte, la combustion d'une seule molécule d'acide palmitique fournit l'énergie requise pour la reconstitution de 130 molécules d'A.T.P.

A titre de comparaison, la dégradation totale d'une molécule de glucose ne correspond qu'à 38 A.T.P., tandis que la traversée de la voie d'Embden-Meyerhof par cette molécule de glucose n'est responsable que de 2 A.T.P. seulement.

La combustion des acides gras est parfaite, et ne donne jamais lieu aux resynthèses partielles des acétates en corps cétoniques, en C4, comme, lorsqu'en d'autres circonstances, l'organisme mobilise et utilise ses graisses de réserve.

Bien mieux, les dits corps cétoniques, lorsqu'ils se présentent, sont eux aussi rapidement captés et consommés.

2° La voie d'accès glucidique.

Comme pour tous les autres muscles striés, le glucose, bien qu'ici sur un plan quantitativement second, reste un aliment de choix, qu'il provienne du sang circulant ou qu'il soit au contraire libéré *in situ* par les processus de glycogénolyse myocardique.

Lorsqu'il provient du sang circulant, sa pénétration dans les fibrilles myocardiques est tout d'abord facilitée, sinon conditionnée :

— En partie par le gradient plasma-cellule de concentration glucidique ;

— Et surtout, comme dans toute autre cellule, par la présence d'une quantité aliquote *d'insuline*.

De toute manière, le glucose s'engage vers le cycle de Krebs en parcourant les enchaînements de la voie d'Embden-Meyerhof où s'opère sa segmentation en pyruvates, puis en acétates.

Cette étape, intra-cytoplasmique, est considérée comme un reliquat des structures métaboliques philogénétiquement primitives.

C'est une faible pourvoyeuse d'énergie, car elle ne comporte qu'une seule étape déshydrogénante, et consomme 2 molécules d'A.T.P. pour en permettre la reconstitution de 4.

Elle est enfin peu exigeante. *C'est l'une des rares séquences métaboliques compatible avec l'anaérobiose.* En effet, l'hydrogène, lorsqu'est bloquée son issue vers la chaîne des transporteurs, a la possibilité d'être accepté par le pyruvate, ainsi réduit en lactate. (C'est d'ailleurs ce qui ne manque pas de se produire dès que l'apport oxygéné devient insuffisant.) La réduction du pyruvate en lactate est contrôlée par la lacticodéshydrogénase, l'enzyme bien connue, libérée dans le sang lors des processus de cytolyse myocardique.

« Mais l'intérêt de cette possibilité de vie anaérobiotique reste des plus réduits. Tout au plus peut-elle contribuer à assurer les derniers instants de survie lorsque manque l'oxygène. Car la majeure partie de l'hydrogène glucidique, et par voie de conséquence l'énergie dont il est porteur, se retrouve inutilisée dans les molécules de lactate. »

Sur les 680 000 calories renfermées dans une molémule-gramme de glucose, 628 000 en viennent à se trouver séquestrées sous forme de lactate. Encore que, sur les 60 000 libérées, 1/3 seulement concourent à la formation d'A.T.P., les deux autres tiers de cette énergie étant dissipés en chaleur.

Le lactate, dans ces conditions, n'est qu'une impasse métabolique dans laquelle viennent s'engager et s'épuiser toutes les réserves glucidiques, sans pouvoir pour autant

faire face aux importants besoins énergétiques requis par le fonctionnement du cœur.

A vrai dire, le lactate est, dans les conditions normales, un bon aliment du myocarde, bien plus que pour tout autre muscle strié.

Le cœur sait fort bien l'extraire du sang circulant et la lactico-deshydrogénase ne manque pas de le reoxyder en pyruvate et de l'intégrer, par là, aux destinées métaboliques et énergétiques des glucides : néoglucogénèse,, ou combustion au travers du cycle de Krebs. Mais ce passage lactate-pyruvate requiert de toute évidence l'existence d'une issue au dit métabolisme glucidique, c'est-à-dire un cycle de Krebs fonctionnel, ou, en d'autres termes, l'existence préalable d'un métabolisme aérobie sans problème.

3° La voie d'accès protidique.

Le myocarde peut enfin consommer des acides aminés, mais l'importance énergétique de cet apport reste mineure, eu égard aux deux modes d'alimentation précédents.

C) ROLE ET PLACE DE L'OXYGENE

Quelle que soit son origine, le substrat métabolisé se trouve donc dégradé de façon telle que soit opérée une séparation première de ses atomes d'hydrogène et, par voie de conséquence, de l'énergie dont les électrons sont porteurs.

Le sort de cet hydrogène est d'être orienté, s'il ne s'y trouve déjà point, vers les mitochondries, épicentres de tous les processus de libération et de transfert d'énergie biologique.

Il y est ionisé, c'est-à-dire scindé en ses deux éléments constitutifs, proton et électron. Ce dernier est accepté par la chaîne des transporteurs, soit, dans sa version la plus complète, par la séquence :

— N.A.D.,

— F.A.D.,

— ubiquinone,
— cytochrome *b*,
— cytochrome *c*,
— cytochrome *a*.

En passant tour à tour de l'état oxydé à l'état réduit et *vice versa*, chacun de ces corps accepte l'électron de celui qui le précède, puis le cède à la structure suivante.

Puis, au terme de son parcours, et après avoir cédé les quantités d'énergie aliquotes, l'électron retrouve le proton, et tous deux sont acceptés par l'oxygène, avec la formation conséquente d'une molécule d'eau.

L'oxygène ne participe donc point directement aux transferts d'énergie sur le destin de laquelle il n'a point sa place.

Ce n'est qu'un accepteur, le dernier, et peut-être dans un sens le moins noble, puisqu'il n'a d'autres rôles que d'assurer l'élimination des molécules d'hydrogène désormais dépourvues de tout intérêt. Mais il est indispensable, en ce sens que les issues de l'hydrogène sont, en son absence, pratiquement condamnées. Sans lui, c'est l'arrêt de tous les phénomènes qui se déroulent en amont et, par voie de conséquence, l'impossibilité d'extraire puis de stocker l'énergie, c'est-à-dire d'aboutir à la reconstitution d'A.T.P. en quantités satisfaisantes.

Cette obligatoire présence d'une quantité d'oxygène aliquote est à son tour conditionnée, et par l'état anatomique et fonctionnel de la circulation locale, et aussi par le couplage plus ou moins étroit des oxydations et des phosphorylations : celui-ci détermine en dernier ressort quelle sera la fraction de l'oxygène présent utilisée à la réalisation d'oxydo-réductions énergétiquement intéressantes.

En tout état de cause, *le myocarde*, bien plus que tout autre tissu, *s'accommode fort bien d'une alimentation des plus polyvalentes, mais il n'est jamais en mesure de transiger sur son seul comburant oxygéné.*

D) DE L'A.T.P. A LA MECANIQUE FIBRILLAIRE

1° Le phénomène mécanique.

Sans entrer dans les phénomènes et les modalités physico-chimiques intimes, le raccourcissement d'une fibre musculaire striée procède d'une combinaison en *acto-myosine* plus courte, de l'actine et de la myosine, deux protéines séparées à l'état de repos. D'où contraction de l'ensemble et extériorisation d'un effet mécanique.

La combinaison est bien sûr réversible : c'est alors la relaxation et le retour à l'état de repos.

L'important est de saisir :

— Pourquoi et comment s'est produite la combinaison de ces deux protéines ;

— Comment s'opère le passage de l'énergie biologique à l'énergie mécanique, au travers des phénomènes de contraction et de relaxation.

2° Membrane cellulaire, polarisation et retour à l'état de repos.

A l'état de repos existe, entre les faces internes et externe de la membrane, une différence de potentiel parfaitement mesurable à l'aide de micro-électrodes.

La face interne est recouverte de charges négatives, la face externe de charges positives. La cellule est dite « *polarisée* ». Le potentiel correspondant est dit « *de repos* ».

En cas de lésion, ou sous l'influence du plus physiologique des stimuli excito-moteurs, ces charges disparaissent, sur le point excité tout au moins. La cellule est dite « *dépolarisée* », et se trouve affectée d'un potentiel « *d'action* ».

C'est la somme de tous ces phénomènes électriques élémentaires de polarisation et de dépolarisation que l'on recueille à la périphérie du corps sous forme d'électrocardiogramme.

Pour des raisons physico-chimiques d'ailleurs assez complexes, il existe une étroite corrélation (sinon une relation de cause à effet), entre le phénomène électrique de polarisation et l'existence d'importants gradients cationiques de part et d'autre de la membrane cellulaire.

En schématisant, il existe des cations tels que le *potassium*, presque exclusivement intra-cellulaires, d'autres tels que le *sodium*, presque exclusivement extra-cellulaires.

Le maintien de ces gradients à l'encontre des différences de concentration et, plus spécialement, le fonctionnement de la pompe à sodium qui permet l'extrusion sodique hors du milieu intra-cellulaire sont des phénomènes actifs. étroitement liés à la nature et à l'existence de la vie. Ils ne sauraient être créés sans la dépense d'une quantité d'énergie aliquote.

3° La contraction fibrillaire, phénomène passif.

Telle l'action du doigt sur la gâchette, le stimulus déclenche la dépolarisation et le nivellement des gradients ioniques, puis la contraction brusque de la fibrille.

L'enchaînement des faits se conçoit ainsi :

Lors du passage du potentiel de repos au potentiel d'action,

— du potassium sort de la cellule,

— du sodium y entre, et cette pénétration sodique conditionne une pénétration du calcium, ainsi qu'une extrusion calcique en dehors d'une infrastructure, le *réticulum sarcoplasmique*.

C'est ce double mouvement d'ions Ca^{++} vers le cytoplasme qui conditionne à son tour la réunion, donc le raccourcissement de l'actine et de la myosine. L'actomyosine est en effet un complexe *actine-myosine-*Ca^{++}.

Sans cette obligatoire médiation calcique, la contraction ne peut donc matériellement s'opérer.

En tout état de cause, le phénomène de contraction est *de nature PASSIVE* puisqu'il procède de la destruction d'un état d'équilibre précédemment établi. (C'est la décharge d'un condensateur sous tension.)

4° La phase de relaxation, phénomène actif (métaboliquement).

Dès la contraction réalisée, l'activité métabolique entre en jeu pour restaurer l'état de repos, pour rétablir gradients et polarisations cellulaires, de manière à rendre la cellule à nouveau excitable et prête pour une nouvelle contraction.

Sitôt réalisée l'union actin-myosine-Ca++, ce complexe exerce un effet « A.T.P.-ase » qui entraîne la rupture de liaisons riches en énergie et rend par conséquent disponible la quantité d'énergie correspondante.

Cette énergie est utilisée pour la réalisation de mouvements ioniques actifs, c'est-à-dire à l'encontre cette fois-ci des gradients de concentration présents.

L'existence de ces distorsions électrolytiques dans l'environnement peut d'ailleurs imposer des dépenses énergétiques telles que la repolarisation et, dans les cas extrêmes, la *contraction cardiaque elle-même* en viennent à se trouver mises en question.

C'est le problème :

- des accidents cardiaques de l'hyperkaliémie,
- des incidences de l'environnement sur la pathologie cardiaque, et, à un degré moindre,
- des électrocardiogrammes « dysmétaboliques ».

Donc, au niveau de la membrane cellulaire, la mise en jeu de la pompe à sodium extrude le sodium ainsi que le calcium, réintègre le potassium, bref, *restaure les gra-*

dients initiaux et, avec eux, la valeur du potentiel dit « de repos ».

D'un autre côté se trouve également mise en jeu une hypothétique, mais fort probable, « *pompe à calcium* », qui réintègre aussi le calcium au sein du réticulum sarcoplasmique.

La fuite du calcium hors du milieu cytoplasmique entraîne la décomposition du complexe actine-myosine-Ca++, d'où la relaxation fibrillaire et aussi la fin de l'effet A.T.P.-ase, et des prélèvements sur les réserves d'énergie.

E) EN CAS DE TROUBLES METABOLIQUES NON ELECTROLYTIQUES D'ORDRE GENERAL

Le myocarde « *fait flèche de tout bois* », trouvant toujours à sa disposition des métabolites convenables.

— S'il dispose de glucose, il ne se fait point faute de l'utiliser. On connaît d'ailleurs en réanimation, et même en pathologie cardiaque proprement dite, l'intérêt des apports en glucose et en insuline.

— L'apport ou l'assimilation en viennent-ils à se montrer défaillants ? C'est l'appel aux ressources glycogéniques.

Puis un appel plus large aux acides gras non estérifiés vient combler le déficit.

— Des conditions métaboliques particulièrement défavorables inondent-elles l'organisme en corps cétoniques ?

Le myocarde n'en a cure, car il consomme tout aussi bien les fragments en C4 que ceux en C2. L'acide lactique est lui-même remarquablement capté et utilisé lorsque s'élève son taux plasmatique.

L'énergétique cardiaque n'est d'ailleurs jamais partie prenante dans les maladies purement métaboliques. Ni l'hyperglycémie ni l'acido-cétose, par exemple, ne perturbent le fonctionnement du cœur en aucune manière ; à moins qu'il n'existe dans l'environnement des distorsions électrolytiques conséquentes, ou que le myocarde ait été préalablement atteint.

F) EN CAS DE MANQUE D'OXYGENE

Bien plus que tout autre tissu vivant, le cœur ne peut souffrir le manque d'oxygène, sous peine de voir son fonctionnement, sinon sa vitalité, gravement compromis.

La raison est aisée à saisir : l'oxygène, avons-nous vu, est l'indispensable transporteur grâce auquel l'hydrogène, en fin d'utilisation, peut être évacué hors de la cellule, puis hors de l'organisme sous forme d'eau.

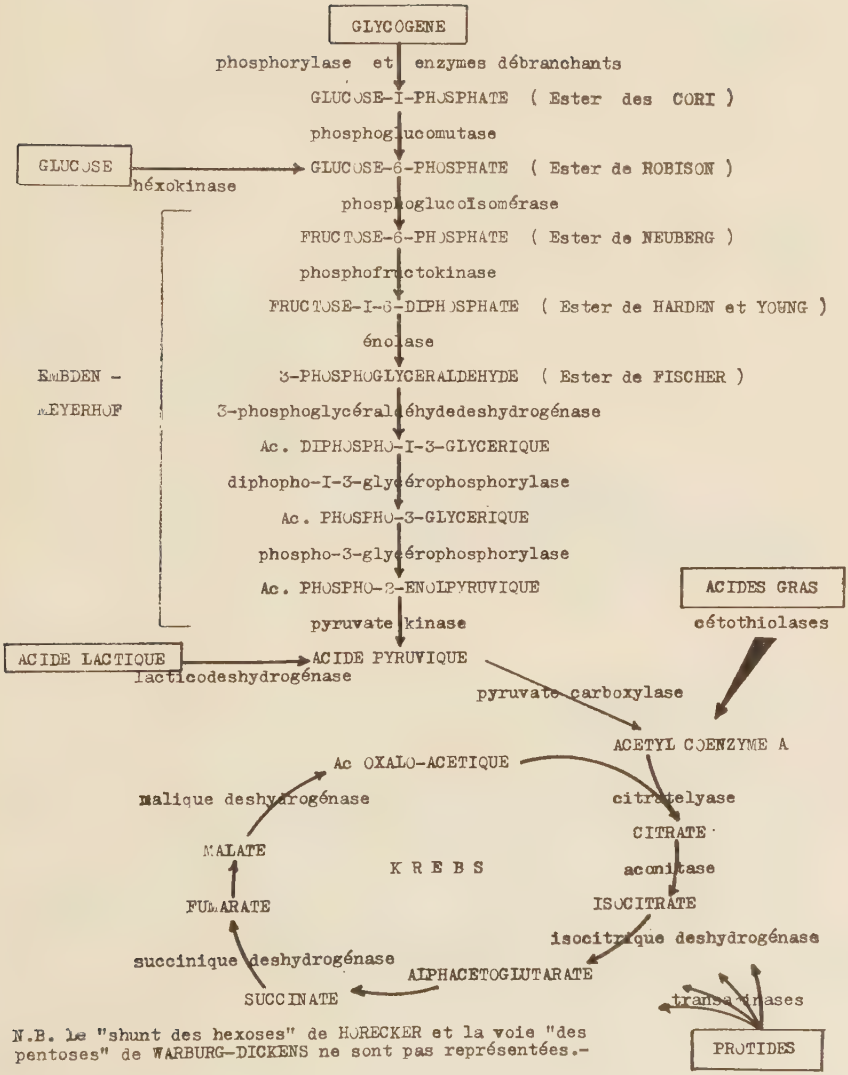
> Sans lui, l'hydrogène stagne, faute d'issue : il « engorge » peu à peu en amont tous les transporteurs qui, de ce fait, se trouvent fonctionnellement bloqués sous leur forme réduite. Le potentiel red-ox intracellulaire s'en modifie d'autant, tandis que s'interrompt le flux d'électrons tout au long de la chaîne respiratoire.
>
> Point n'est alors question de phosphorylations oxydatives, et à fortiori de formation d'A.T.P. En remontant encore plus en amont, ce sont les inévitables blocages du cycle de Krebs et des processus de lipolyse.
>
> Seule, demeure fonctionnelle la voie d'Embden-Meyerhod dans sa version anaérobiotique. Mais son rendement énergétique demeure dérisoire. A résultat égal, elle consomme 19 fois plus de glucose qu'une combustion aérobiotique. Aussi les réserves locales en glucose et en glycogène viennent-elles très rapidement s'y épuiser et s'y transformer sans espoir de réversibilité en acide lactique.

De toute évidence, cette situation ne peut durer très longtemps.

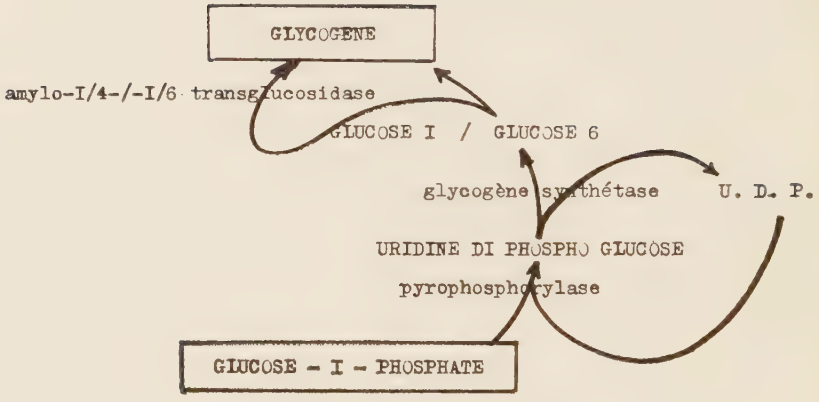
Tant que la dette d'oxygène est modérée, que le cœur n'a point à faire face à une trop forte élévation des besoins, il parvient tant bien que mal à assurer ses fonctions dans les limites de l'acceptable. Il reste encore assez d'oxygène pour assurer la formation d'A.T.P. capable de couvrir les besoins énergétiques d'une vie sans effort et sans stress. Mais le patient n'en reste pas moins à la merci de tout incident métabolique intercurrent qui, surajoutant ses effets à ceux qui déjà existent de façon latente, ne manquent pas de précipiter dans l'accident, sinon dans le drame, l'équilibre précairement maintenu jusqu'ici.

A un degré de plus, si la carence oxygénée devient par trop importante ou trop prolongée, la repolarisation cellulaire est impossible, faute d'énergie.

L'irréversibilité de cette situation conduit à la mort de la myofibrille.



N.B. le "shunt des hexoses" de HORECKER et la voie "des pentoses" de WARBURG-DICKENS ne sont pas représentées.-



Glycogènogénèse à partir de l'ester des CORI.

Les différents U.D.P. glucose s'unissent en 1-4 grâce à la glycogène-synthétase, avec libération d'U.D.P.

Lorsque les chaînes contiennent 4 à 6 molécules, apparition d'une chaîne latérale sous l'action d'un enzyme branchant (amylo 1-4/1-6 transglucosidase).

G) CONCLUSION

Que convient-il donc de retenir de ce paragraphe ?

Tout d'abord, la totale dépendance des phénomènes physiques de contraction envers les réactions biochimiques pourvoyeuses d'énergie. Le cœur est une centrale à énergie :

— Transformant son énergie biochimique en énergie physique ;

— Puisant son énergie biochimique en assurant le catabolisme,

- grâce à un comburant : l'oxygène,
- de nombreux combustibles.

Et tous les métabolites lui sont bons.

1° Dans le cas normal (métabolisme oxygéné floride).

Le cœur utilise, par ordre décroissant :

a) Pour 60 % : les acides gras.

Ce qui se traduit par la présence intra-cytoplasmique d'enzymes de la béta-oxydation, les *cétothiolases.*

Combustion parfaite, pouvoir d'extraction considérable, rendement énergétique important.

b) La voie d'accès glucidique.

- *Première partie, intracytoplasmique, jusqu'à l'ester de Robison.*

- Origine du substrat : la glycogénolyse.

Ceci se traduit par la présence d'enzymes de la glycogénolyse : *phosphorylase, enzymes débranchants, phosphoglucomutase.*

• Origine du substrat : le glucose circulant.
Présence d'*Hexokinase.*

— *Deuxième partie, intracytoplasmique, jusqu'à l'acide pyruvique.*

C'est la voie d'Embden-Meyerhof. Cette étape curieuse est lente, peu exigeante. On la considère comme un reliquat des structures métaboliques philogénétiquement primitives.

Elle se traduit par la présence de *phosphoglucoisomérase, phosphofructo-kinase, énolase, 3 beta-glycéraldéhyde-déshydrogenase* (seule étape de déshydrogénation, pourvoyeuse d'énergie), *diphospho-1-3-glycérophosphorylase, phospho-3-glycérophosphorylase,* et *pyruvate-kinase.*

— *Une origine supplémentaire* est possible à ce niveau : c'est la transformation du lactate en pyruvate par la *lactico déshydrogénase* (phénomène uniquement envisageable en aérobie).

c) La voie d'accès protidique, d'importance énergétique mineure.

Elle se traduit par la présence de *transaminases.*

d) Voie finale commune, mitochondriale, a partir de l'acide pyruvique.

Par décarboxylation oxydative grâce à la *pyruvate carboxylase,* ayant la vitamine B 1 pour co-enzyme, on obtient l'acétyl-coenzyme A qui se lie à l'acide oxalo-acétique mitochondrial grâce à la *citrate-lyase.* C'est le départ du cycle de Krebs.

Cette voie finale se traduit par la présence de citrate-lyase, donc, d'aconitase, isocitrique-déshydrogénase, succinique-déshydrogénase, malique-déshydrogénase.

2° **Dans le cas d'une insuffisance d'oxygène.**

C'est cette voie finale commune du cycle de Krebs qui disparaît et, avec elle :

— Le catabolisme des acides gras ;

— La voie d'accès protidique ;

— La majeure partie de l'apport glucidique.

En effet, avec le cycle de Krebs, disparaît la possibilité d'action de la *lactico-déshydrogénase*, laquelle habituellement « récupère » le lactate. Dans ce cas, ce dernier devient donc une impasse métabolique. La seule source d'énergie reste donc la voie d'Embden-Meyerhof, faible pourvoyeuse, tout au plus capable d'assurer les derniers instants de survie lorsque manque l'oxygène.

METHODES

A) MATERIEL D'ETUDE

Notre problème nous amenait donc à pratiquer des prélèvements de cœur sénescent. Cependant, ceci peut prêter à sourire, tant il est évident qu'à l'inverse de nombreux organes les biopsies de cœur semblent impossibles sur un organisme vivant.

Nous avons donc pratiqué des prélèvements *post-mortem* de muscle cardiaque (paroi du ventricule gauche), au cours de 45 autopsies pour intérêt scientifique, effectuées sur des vieillards entre le 1er novembre 1971 et le 1er mai 1972 (services de MM. les Professeurs H. Choussat, médecine générale et gériatrie, maison du Haut-Lévèque ; Tessier, pneumo-phtisiologie, et Cabanieu, médecine générale et allergologie, hôpital Xavier-Arnozan).

1° Heure des prélèvements.

Afin de limiter au maximum la dégradation protéique post-anoxique risquant de perturber nos dosages enzymatiques, nous avons réalisé, dans la mesure du possible, ces autopsies « en urgence », dans le cadre prévu par la loi.

Toutefois, il convient de dire que de nombreux détails pratiques empêchent malgré tout d'opérer ces constatations nécropsiques de manière très précoce dans tous les cas.

Ainsi, à titre d'exemple, signalons :

— l'heure des décès.

Sur 45 cas, 23 sont décédés entre 20 heures et 8 heures, avec l'habituelle préférence pour le petit matin (10 entre 3 heures et 6 heures).

— Présence de la famille, prévenue dès le décès en vue de la reconnaissance du corps, indispensable en France avant toute autopsie.

— Transport du corps à l'amphithéâtre nécessitant l'intervention de convoyeurs, limités par leurs heures de service.

Néanmoins, nous avons pratiqué 28 prélèvements dans les premières vingt-quatre heures *post-mortem*, dont 12 en moins de dix heures (le délai moyen étant de vingt-deux heures).

2° Méthode et discussion préalable.

La plupart des prélèvements ont été pratiqués au cours de « nécropsies interrogatives » que nous avons poursuivies jusqu'à la découverte, soit d'une lésion permettant d'expliquer l'exitus, soit la vérification de visu et anatomopathologique d'une affection depuis longtemps diagnostiquée et pour laquelle la relation de cause à effet avec le décès semblait admise.

Dans un petit nombre de cas, nous nous sommes limités à des prélèvements cardiaques sans essayer de définir une cause de mort.

Certes, il s'agit d'une attitude regrettable, qui limite les corrélations que nous aurions pu effectuer à partir des résultats d'analyse. Cependant, nous pouvons fournir plusieurs explications à une telle conduite.

En effet, nous nous sommes limités à des prélèvements dans deux cas principaux :

— Lorsque la présence d'une affection gravissime semblait à tous évidente, et pour laquelle l'exitus apparaissait comme l'inévitable évolution dans l'unité de temps ;

— Lorsqu'aucune affection très particulière n'était suspectée, hormis cet amenuisement général des fonctions physiologiques que l'on intitule « sénilité ».

> Nous noterons bien qu'aucune corrélation préconçue entre l'âge des décès et cette dénomination de sénilité, n'a motivé notre attitude.
>
> A titre d'exemple nous avons pratiqué une autopsie chez une femme de quatre-vingt-treize ans dont le décès ne nous semblait pas en rapport avec un délabrement physiologique. Nous avons eu la surprise de constater une rarissime rupture du ventricule gauche après infarctus cardiaque brutal transmural.

Cependant, nous le répétons, il est regrettable que nous n'ayons pu, dans tous les cas :

— Définir la ou les causes de décès (notant également phénomènes débilitants et événements terminaux) ;

— Affirmer ou non l'existence d'une pathologie cardiaque propre.

Plusieurs raisons nous ont motivé :

a) *Nous avions pleinement conscience,* dès le début de notre travail que notre série ne serait pas assez étoffée pour fournir un éventail sérieux de cas permettant corrélations et discussions.

b) *D'autre part, un certain nombre de travaux* très complets, très importants, ont déjà été publiés sur ce problème.

Retenons ceux de :

— Carrie [43] ;

— Houcke et Leblois (320 autopsies) [101] ;

— Jacob (1 023 autopsies) [107] ;
— Jolkiph [110] ;
— Mercat [131] ;
— Neel [134] ;
— Vignat [181].

Tous, dans leurs critiques et conclusions, mettent en exergue les faits suivants :

• Il est très difficile de réaliser techniquement des nécropsies interrogatives non limitées à une pathologie majeure mais, au contraire, tentant de faire le relevé de toutes les anomalies anatomiques pouvant éventuellement expliquer un décès.

En effet, il faut tout examiner macroscopiquement, tout prélever, tout analyser, et tous les organes, et dans leur totalité...

Certes, de telles recherches ont été effectuées. Dans un bel ensemble, elles ont abouti aux conclusions suivantes.

• La plupart des autopsies de vieillard ne mettent pas en évidence une, mais plusieurs lésions majeures pouvant chacune être considérées comme « mortelles ».

• Dans quelques rares cas, aucune affection n'est retrouvée. C'est la « mort naturelle ». Mais tous les auteurs, et en particulier Loriot [124], Ochet [138] et Planques [153], s'empressent d'accuser bien plus une insuffisance technique plutôt que de mettre en exergue cette possibilité de mort « de vieillesse » à laquelle les gérontologues modernes tiennent tant.

c) *Enfin et surtout, il n'était pas dans notre propos* d'étudier la pathologie des vieillards.

• D'une part, la découverte d'une lésion gravissime ne nous permet pas toujours d'expliquer la mort avec évidence.

Il est certain qu'un ramollissement cérébral étendu à des régions capitales, une rupture de la paroi cardiaque, un embol massif permettent de comprendre qu'un décès est alors inévitable.

Mais la découverte d'une infection pulmonaire, urinaire, de thromboses profondes, de lésions tuberculeuses inattendues, d'un cancer du foie limité, de lésions de pancréatie (que l'on retrouve avec une fréquence surprenante), ne permettent pas d'expliquer immédiatement pourquoi le sujet a-t-il « rendu l'âme ».

• Et, ce qu'il nous importait était donc de mettre en évidence les phénomènes inhérents au processus de la mort lui-même, puisqu'il apparaît que ses relations avec les phénomènes d'atteinte pathologique soient favorisants mais nullement nécessaires.

En fait notre étude, répétons-le, n'a porté que sur le cœur.

Il paraît simpliste de lier ainsi mort et arrêt du cœur. Néanmoins, la concomitance semble tellement évidente qu'il nous a semblé digne d'intérêt de tenter de connaître l'état histoenzymologique de notre muscle cardiaque au moment de la mort, et quelles sont les raisons susceptibles d'induire l'arrêt de notre muscle vital.

3° Etude du matériel.

Notre série n'est pas assez importante ni nos recherches de pathologie et de clinique suffisamment précises pour que nous présentions nos résultats d'autopsie de façon sériée ni que nous détaillions chaque cas. De plus, une grande partie de nos « patients » provenaient de services du sanatorium Xaxier-Arnozan, dépendant du C.H.U., ce qui explique la prédominance de malades pulmonaires, prévalence anormale d'un point de vue statistique.

Cependant, on notera qu'il s'est agi de :

— 38 vieillards :

20 femmes de 66 à 93 ans (moyenne 80 ans),

18 hommes de 65 à 85 ans (moyenne 71 ans) ;

— Ainsi que 7 adultes, se répartissant ainsi :

1 jeune fille de 16 ans, atteinte de tuberculose généralisée,

1 femme de 42 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire sévère et d'une néoplasie du sein,

1 homme de 53 ans, atteint de tuberculose pulmonaire,

2 hommes de 57 et 63 ans, au stade terminal d'une cirrhose,

1 homme de 59 ans, présentant une leucose aiguë,

1 homme de 63 ans, avec une forte insuffisance cardiaque.

Compte tenu de nos réserves précédentes quant à la forme de notre étude, et parmi les plus de 65 ans :

a) *Pour 14 décès,* nous ne pouvons fournir aucune explication.

8 femmes de 72 à 83 ans ;

6 hommes de 65 à 85 ans.

b) *Parmi les 24 autres cas, nous retiendrons :*

— Chez les hommes :

1 maladie de Bourneville (68 ans),

1 mal de Bright,

3 tuberculoses pulmonaires,

4 cirrhoses décompensées,

1 néo du pancréas,

1 diabète, artéritique,

2 néoplasies pulmonaires,

1 cancer du larynx,

1 hémorragie cérébrale,

3 embolies pulmonaires ;

— Chez les femmes :

1 oblitération artérielle aiguë itérative avec infarctus mésentérique,

1 rupture du cœur après infarctus,

1 péritonite asthénique par rupture vésiculaire,

2 cancers pulmonaires,

1 cancer du sein,

1 cancer de l'utérus,

2 cirrhoses au stade terminal,

1 insuffisance cardiaque sévère.

On notera que le nombre total des affections typiques peut dépasser celui des individus, la polymorbidité étant un phénomène quasi constant à mesure que l'on avance en âge.

B) ETUDES HISTOCHIMIQUES - TECHNIQUES

Les différents prélèvements effectués étaient conservés sur carboglace puis en congélateur. On procédait ensuite à la confection des coupes histologiques au moyen d'un microtome à congélation permettant d'obtenir des préparations de l'ordre de 10 μ, et sur lesquelles diverses explorations enzymologiques étaient pratiquées.

Parallèlement, des fragments étaient fixés dans du formol salé puis soumis aux techniques conventionnel-

les de l'inclusion à la paraffine. Les préparations obtenues ont été colorées :

- Les unes par l'*hématéine-éosine-safran* ;
- Les autres par le *périodic-acid de Schiff : dimédon* pour une recherche du glycogène.

Plusieurs enzymes ont été systématiquement explorés. Il s'agit essentiellement de :

— L'*A.T.P.-ase ;*

— La *phosphatase alcaline ;*

— La *phosphatase acide ;*

— La *succinodéshydrogénase ;*

— La *lacticodéshydrogénase ;*

— La *D.P.N.H. diaphorase.*

1° L'A.T.P.-ase.

Technique de Wachstein et Meisel [186] in *Arvy* [6].

- Fixation au formol neutre à froid, suivie d'une
- immersion des lames à 37° dans un bain d'incubation contenant :

Tampon Tris, 0,1 M - *p*H = 7,2	40 ml
SO4 Mg 0,I M - (1,2 %)	10 ml
(NO3)2 Pb à 2 %	6 ml
Eau distillée	4 ml

auquel on ajoute après centrifugation pour éliminer le précipité :

Solution aqueuse d'A.T.P. à 0,125 %.	40 ml

- On lave ensuite à l'eau froide ;
- On plonge dans le sulfure d'ammonium à 2 % pendant une minute ;

• On rince longuement à l'eau douce ;

• On fixe au formol à 10 % pendant deux heures.

Le résultat positif de la réaction se traduit par une teinte allant du brun au noir.

2° La phosphatase alcaline, non spécifique.

D'après Gomory in *Arvy* [6].

• Après fixation au formol neutre à froid, les lames

• sont plongées dans un bain d'incubation à *p*H 9,3 contenant :

Glycérophosphate de Na à 3 % ..	20 ml
Véronal sodique à 2 %	20 ml
Cl2Ca à 2 %	40 ml
Cl2Mg à 5 %	2 ml
Eau distillée	10 ml

• Puis, après lavage à l'eau froide et

• au nitrate de cobalt, suivi d'un nouveau

• lavage à l'eau, elles sont

• immergées dans le sulfure d'ammonium à 2 %,

• suivi d'un dernier lavage.

La présence de dépôts de phosphate de calcium, signalétique de l'activité enzymatique, se traduit par une teinte noire, ainsi d'ailleurs que toutes les localisations de phosphate ou de carbonate de calcium, indépendantes de la réaction, d'où la nécessité d'opérer des contrôles en inhibant la réaction par le cyanure de potassium à 0,01 M, ou après chauffage à 90 °C.

3° Phosphatase acide, non spécifique.

D'après Eran Ko in *Arvy* [6].

• Après fixation au formol neutre à froid, les lames

• sont immergées pendant trente minutes dans un bain d'incubation de *p*H 4,7 contenant :

Glycérophosphate de Na à 2 % ..	6 ml
Tampon acétate 0,1 M	10 ml
(NO3)2 Pb à 5 %	4 ml
Eau distillée, q.s.p.	100 ml

• Puis elles sont lavées à l'eau froide et

• trempées une minute dans le sulfure d'ammonium à 2 %.

Le résultat positif de la réaction se traduit par une coloration noire.

4° Succinodéshydrogénase.

D'après Nachlas in *Gabe* [82], p. 653.

Les coupes à congélation de tissus frais sont incubées pendant vingt minutes à 37 °C dans un milieu contenant :

Solution à 0,1 % de nitrobleu de tétrazolium	10 ml
Solution à 0,2 M de succinate de sodium	5 ml
Tampon Sörensen 0,2 M, *p*H 7,6 ..	5 ml

Après lavage, les coupes sont fixées au formol à 10 %.

Le résultat positif de la réaction est indiqué par un précipité bleu de Diformazan, relativement fin.

5° Lacticodéshydrogénase.

D'après Lillie in *Gabe* [82], p. 657.

Les coupes à congélation des tissus frais sont incubées pendant trente minutes à 37 °C dans un milieu contenant :

Lactate de sodium 0,1 M	15 ml
N.A.D. 0,1 M	0,3 ml
Tampon Sörensen *p*H 6,8 0,1 M ..	9 ml
Nitrobleu de tétrazolium	5 mg
Eau distillée, q.s.p.	30 ml

Le dépôt signalétique de la réaction positive est pourpre très foncé.

Des lames témoins sont effectuées sans N.A.D. (diphosphopyridine-nucléotide = coenzyme 1 ou encore « D.P.N. ») pour vérifier l'effet nothing-déshydrogénase de Racker.

6° Diaphorase.

D'après Scarpelli, Hess et Pearse [149] in *Gabe*, p. 655 [6].

Les coupes à congélation sont incubées pendant vingt minutes à 37 °C, dans un milieu contenant :

N.A.D.H.	1 mg

et solvant :

Tampon Sörensen 0,06 M, *p*H 8,2 ..	2,5 ml
C12Ca 0,5 M	0,3 ml

Après filtration, on ajoute :

Méthylène tri-phényl tétrazolium à 1 mg/ml	2,5 ml
Polyvynilpyrrolidone	75 mg

On ajuste à *p*H 7,2 avec un tampon Tris.

La réaction effectuée, on rince rapidement à l'acide chlorhydrique à 1 % et on fixe au formol-calcium.

Le résultat positif de la réaction est indiqué par un dépôt noir de formazan-cobalt.

7° **Dans plusieurs cas, la Phosphorylase a été recherchée.**

8° **Enfin, nous nous sommes abstenus de nous astreindre à mettre en évidence la cholinestérase.**

Il est vrai que sa résistance habituelle est prodigieuse. De nombreux auteurs rapportent sa persistance plusieurs semaines après le décès.

En fait, nous devons reconnaître que nous n'avons pas utilisé tout à fait complètement le matériel qui était à notre disposition, et nous n'avons certes pas analysé la totalité des enzymes cardiaques, en particulier au début de notre recherche que nous avons engagée sans idée préconçue, mais aussi, malheureusement, sans éléments de référence qui auraient pu nous diriger et nous éviter certaines omissions.

Cependant, les premiers résultats nous ayant orientés, nous avons agi ensuite beaucoup plus systématiquement.

Pourtant, nous avons la conviction profonde que ce travail de dosages systématiques aurait nécessité un beaucoup plus ample développement.

RESULTATS

A) ASPECTS HISTOLOGIQUES (H.E.S.)

L'examen a essentiellement porté sur les fibres cardiaques et le tissu conjonctif entre les fibres.

Les lésions qui ont été le plus fréquemment rencontrées intéressent

— le volume de la fibre, et

— sa pigmentation.

En effet, l'*atrophie* est le caractère le plus constamment mis en évidence. Elle s'observe à des degrés variables selon les individus. Lorsque la coupe est tangentielle au grand axe des fibres, celles-ci dessinent un réseau anastomotique, arachnoïde, avec des lacunes de plus ou moins grande taille.

On peut penser à la présence d'un certain œdème tissulaire, mais c'est aussi la conséquence de l'atrophie fibrillaire le plus souvent observée chez les sujets de grand âge.

S'y ajoutent des signes plus ou moins marqués de dégénérescence avec, par foyers, la disparition de la striation. Les noyaux sont plus ou moins nombreux.

La *pigmentation* est caractéristique. Dans le cytoplasme périnucléaire, on peut voir des petits grains irréguliers, colorables sur nos coupes à congélation par le

Soudan III, prenant une teinte rouge-jaunâtre. Ces granules sont presque toujours rencontrés, en moins grande abondance, il est vrai, au niveau des fibres des sujets jeunes ou d'âge moyen (encore qu'il semble exister une certaine inégalité de répartition).

Le *tissu conjonctif* situé entre les fibres dessine un réseau nettement mis en évidence par le safran de la coloration trichrome, surtout en périphérie des petits vaisseaux. Ce caractère n'est pas particulièrement accusé, lorsqu'il est noté ; de plus, il est très inconstant.

En résumé, deux faits dominent ce tableau histologique :

— L'atrophie des fibres qui, plus courtes et plus étroites, perdent tout aspect syncitial ;

— La présence de pigments soudanophiles parfois existant dans toute la fibre.

B) LE GLYCOGENE

Une constatation s'impose d'emblée : elle concerne l'*absence* à peu près totale du glycogène dans les préparations colorées par les méthodes spécifiques au P.A.S.-dimédon.

Sur 45 fragments étudiés, seuls les cas n^{os} 2, 3, 19, 23, 31, 41 et 42 présentent quelques granules glycogéniques rouges.

La plupart du temps, il s'agit de petites masses sarcoplasmiques, périphériques, intéressant un territoire fibrillaire étendu à quelques noyaux. Très rarement, comme dans le cas n° 42, il s'agit d'amas assez volumineux centrés par une masse granuleuse, rouge vif, se dégradant progressivement en particules de plus en plus fines.

Pour en revenir au cas le plus fréquent d'absence de glycogène, l'aspect des coupes est comparable à celui présenté par des préparations de myocarde de rat dont le cœur a été prélevé quatre heures après le sacrifice.

L'ensemble de ces constatations feront l'objet d'un certain nombre de réserves et seront soumises, plus loin, à discussion.

C) HISTOENZYMOLOGIE

La lecture du tableau récapitulatif montrera la répartition des différentes activités enzymatiques. (*Cf.* p. 146.)

Il existe, dans l'ensemble, un aspect assez homogène des préparations examinées traduisant une indifférenciation quant à un type donné de fibres.

Sont variables :

— L'intensité de la coloration obtenue, qui peut dépendre :

- Des conditions de prélèvement ;
- de l'épaisseur de la coupe ;
- de la technique histochimique.

— La répartition de la coloration (certaines surfaces paraissant plus colorées que d'autres), traduisant :

- Soit des artefacts dus à une variation dans l'épaisseur de la coupe, dans l'obliquité des faisceaux qui, diminuant progressivement d'épaisseur, sont moins colorables ;

- Soit à des inégalités dans la répartition des sites enzymatiques, aspects liés au degré d'involution des fibres et souvent associés à des disparitions de la striation fabrillaire (le fait étant plus particulièrement mis en évidence pour la L.D.H. et la S.D.H.).

Nous remarquerons plus particulièrement que la D.P.N.H.—diaphorase qui se présente normalement sous la forme de fins petits granules, participe à la désorganisation des fibres et se révèle sous la forme de grains noirâtres gros ou moyens, disposés sans ordre.

Souvent, dans ces cas, les phosphatases acides sont faibles. Quant à l'A.T.P.—ase myofibrillaire, elle est à un taux normal, ou parfois abaissé.

Nous ne poursuivrons pas plus avant l'étude des résultats obtenus dans chaque cas, ou pour chaque enzyme.

— D'un point de vue quantitatif, nous avons porté sur un tableau l'ensemble de tous nos cas, avec, pour chacun d'eux, les indications de sexe, d'âge, de délai entre le décès et le prélèvement, la présence de substrat glycogénique et d'enzymes.

— D'un point de vue qualitatif, il nous a semblé que la présentation de documents microphotagraphiques polychromes, accompagnés d'une légende succinte, résumerait avec bonheur toutes les descriptions auxquelles nous aurions pu nous astreindre.

En conclusion, on note :

— La présence des enzymes mitochondriaux oxydatifs du cycle de Krebs avec parfois des hypoactivités de la succinodeshydrogénase ;

— La désorganisation spatiale des sites des diaphorases ;

— Le maintien de l'A.T.P.—ase myofibrillaire ;

— La persistance des phosphatases.

Cas	Sexe et Age	Délai	Pigments	Glycogène	A.T.P. ase	P. Alc.	P. ac.	S.D.H.	L.D.H.	Diaphorases
1	F 70	52	+	0	±	+	+	±	++	+
2	H 67	10	++	+	+	+	+	+	+	+
3	H 59	4	0	±	+	+	+	+	+	+
4	F 94	14	+	0	+	+	+	+	++	+
5	F 16	9	0	0	+	+	+	+	+	+
6	H 72	6	+	0	+	+	+	+	++	+
7	F 79	4	+	0	+	+	+	+	+	+
8	H 67	8	+	0	+	+	+	+	+	+
9	F 87	40	+	0	±	+	+	±	+	+
10	F 42	15	+	0	±	+	+	±	+	+
11	H 59	23	+	0	±	+	+	±	+	+
12	F 89	43	+	0	±	+	+	±	+	+
13	F 85	14	+	0	+	+	+	+	+	+
14	F 96	6	+	0	+	+	+	+	+	+
15	H 82	11	+	0	+	+	+	+	+	+
16	F 93	20	+	0	±	+	+	±	+	+
17	H 77	10	+	0	+	+	+	+	+	+
18	H 57	14	+	0	+	+	+	+	+	+

25	H 67	22	+	0	±	+	+	+	+	+
26	F 88	26	+	0	±	+	+	±	+	+
27	F 73	12	+	0	±	+	+	±		+
28	H 71	6	+	0	+	+	+	+	++	+
29	F 80	23	0	0	±	+	+	±	+	+
30	F 87	18	+	0	+	+	+	+	+	+
31	H 85	20	0	+	+	+	+	+	+	+
32	H 80	5	+	0	+	+	+	+	+	+
33	F 78	54	+	0	±	+	+	±	+	+
34	F 82	14	+	0	+	+	+	+	++	+
35	F 66	6	+	0	+	+	+	+	+	+
36	F 80	33	+	0	±	+	+	±	+	+
37	H 72	15	+	0	+	+	+	+	++	+
38	H 53	17	+	0	+	+	+	+	++	+
39	H 63	19	+	0	+	+	+	+	+	+
40	H 69	23	+	0	±	+	+	±	++	+
41	H 74	28	+	++	±	+	+	±	++	+
42	H 63	38	+	0	+	+	+	±	+	+
43	H 65	32	+	±	±	+	+	±	+	+
44	F 83	96	+	0	±	+	+	0	±	+
45	F 72	40	+	0	++	+	+	0	++	+

DISCUSSION

On sait que le myocarde mérite une place à part dans le groupe des muscles striés en raison de ses particularités de structure. Il n'existe pas, en effet, de territoires cellulaires nettement limités puisque les myofibrilles se poursuivent sans interruption. Les travées du muscle sont divisées et anastomosées dans tous les plans et constituent un réseau dont les mailles étroites sont parallèles à la direction des muscles du cœur.

On retiendra que les travées musculaires comprennent :

— Un *sarcoplasme,* cytoplasme d'aspect grenu, se prolongeant entre les fibrilles en minces cloisons, dessinant la striation longitudinale. Il est chargé d'enclaves contenant du pigment, du glycogène, de la graisse et des lipoïdes.

— Un *protoplasme contractile,* fibrillaire, à bandes claires et sombres.

En ce qui concerne les myocardes que nous avons étudiés, nous avons retenu :

— Une augmentation des pigments ;

— L'absence du glycogène ;

— La persistance des enzymes.

A) HISTOLOGIE

PRESENCE DES PIGMENTS

Il s'agit d'un fait connu, car les pigments apparaissent vers la deuxième année et leur masse s'accroît avec l'âge (Branca et Vernes [36 bis]). En apparence, le cœur échappe à l'involution sénile. Sa taille, comme son poids, augmentent chez le vieillard sain, même après déduction des dépôts graisseux. Par contre, les pigments représenteraient, d'après Strehler [63], après soixante ans, 3 % de la masse solide du cœur. Cet auteur en déduit que, par sa présence et sa masse, ce pigment est susceptible de provoquer des altérations fonctionnelles. A moins que le pigment ne résulte de la perte par les cellules d'organites ou d'éléments métaboliques, susceptibles d'altérer le fonctionnement cellulaire.

Avant d'aborder l'importante question du glycogène, nous voudrions insister sur un fait qui trouve sa place logique ici et qui ne nous semble pas sans intérêt, car il recoupe un certain nombre de constatations rapportées dans la pathologie involutive du muscle strié : il s'agit d'une diminution du diamètre transversal des fibres avec disparition progressive de la striation autour des noyaux et modifications histoenzymologiques. Nous avons retrouvé cet aspect pour la quasi totalité des cœurs séniles étudiés.

B) HISTOCHIMIE

ABSENCE DU GLYCOGENE

La teneur en glycogène, estimée *très faible* (faute d'éléments de référence), appelle un certain nombre de remarques qui ont trait à la nature même du glycogène.

Tous les histochimistes sont pénétrés de la notion de l'extrême labilité du glycogène, et un grand nombre de

travaux ont été consacrés à l'étude des procédés de fixation qui éviteraient la fuite du glycogène des tissus dans lesquels il est contenu. (Il n'est, pour s'en convaincre, que de parcourir dans tous les traités d'histochimie, les pages consacrées à l'identification des différents types de polysaccharides.)

Comme le souligne Gabe [82], certains travaux n'ont plus qu'un intérêt historique depuis l'avènement des techniques de microscopie électronique. Mais, si sa conservation en place apparaît aujourd'hui résulter — non de sa précipitation —, mais de la conservation de la trame protidique qui l'enserre, il n'en est pas moins vrai que la difficulté de fixation du glycogène varie grandement selon les objets.

De plus, les images de fuite observées peuvent être dues :

— A la nature même du tissu étudié ;

— Au degré de polymérisation du glycogène ;

— A l'état de conservation des tissus qui peuvent être altérés à la suite d'une fixation déficiente, car retardée. En particulier, *et ceci est très important pour notre étude,* la rapidité de la dégradation du glycogène au cours de l'autolyse cadavérique justifierait l'intervention prompte d'un fixateur, ce qui, matériellement, comme nous l'avons montré plus haut, reste pratiquement impossible.

Il semble, d'après des travaux anciens rapportés par Evans [75], que la teneur en glycogène du muscle cardiaque soit soumise à d'importante variations :

— Chez le chat et le lapin : 200 à 700 mg/100 g ;

— Chez le rat, le jeûne pendant quarante-huit heures entraîne une augmentation de la teneur en glycogène ; de

l'anoxie découle une diminution de l'ordre de 80 milligrammes, cependant que la respiration en atmosphère oxygénée pendant trois heures double cette teneur qui passe de 220 à 550 mg/100 g ;

— Le cœur d'un animal « entraîné » à l'effort est plus riche en glycogène que le cœur de l'animal sédentaire.

Mais, pour en revenir à la rapidité de la dégradation du glycogène au cours de l'autolyse cadavérique, doit-on en déduire que les images que nous avons régulièrement observées pour presque tous nos sujets soient totalement dénuées d'intérêt ?

En d'autres termes, l'absence du glycogène est-elle une conséquence des méthodes de travail, ou est-elle une réalité au moment de l'arrêt du muscle cardiaque sénile ?

On ne peut ici en apporter scientifiquement la preuve.

Néanmoins, et malgré toutes les réserves précédemment faites, il est intéressant d'examiner plus en détail les cas exceptionnels où du glycogène a été retrouvé. Nous tenterons, à la lumière de ces observations, de tirer quelques conclusions pouvant influer notre discussion. Rappelons que la présence de glycogène a été signalée dans les cœurs n°ˢ 2, 3, 19, 23, 31, 41 et 42.

— Cœur n° 2 : Homme de soixante-sept ans, présentant des troubles vasculaires cérébraux majeurs, avec hémiplégie. De plus, cancer du larynx avec dénutrition.

Décès brutal (pathologie vasculaire cérébrale ?)

Délai de prélèvement : dix heures.

— Cœur n° 3 : Homme de cinquante-neuf ans. Leucose aiguë avec hypoplaquettose très sévère. Décès en hémorragies profuses au-dessus de toute ressource thérapeutique.

Délai : quatre heures.

— Cœur n° 19 : Homme de soixante-douze ans. Cancer anaplasique du poumon, très mutilant, à évolution fulgurante.

Délai : huit heures.

— Cœur n° 23 : Homme de soixante-cinq ans. Diabétique, artéritique ; décès brutal après deux crises épileptiformes à quelques jours d'intervalle sur un terrain dont toute commitialité était inconnue. L'ictus hémorragique est confirmé à l'autopsie.

Délai : vingt-quatre heures.

— Cœur n° 31 : Homme de quatre-vingt-cinq ans. Involution sénile.

Délai : 20 heures.

— Cœur n° 41 : Homme de soixante-quatorze ans. Cœur pulmonaire chronique par bronchite chronique, avec épanchement bilatéral E.C.G. très perturbé. Extra systoles auriculaires nombreuses. Cachectique. Embolie pulmonaire.

— Cœur n° 42 : Homme de soixante-trois ans. Insuffisance cardiaque grave.

Délai : trente-huit heures.

Il est certain que l'observation de cette série très fragmentaire permet cependant d'envisager un certain nombre de corrélations.

Il s'agit sur sept cas :

— *De sept hommes.* Pourquoi ?

— *La moyenne d'âge est de soixante-dix ans* (très peu différente de la moyenne générale des âges des décès masculins de notre série) mais un sujet avait quatre-vingt-cinq ans. Au total, l'âge ne semble pas influer sur le taux de glycogène cardiaque.

— *Le délai moyen de prélèvement est de dix-neuf heures* dont trois dépassent vingt-quatre heures. Ce qui tendrait à prouver que l'intervention, dans des délais brefs (c'est-à-dire en moins de cinquante heures) de la lyse cadavérique, n'est pas aussi automatique qu'on pourrait le craindre.

De plus, le cas n° 41 a été conservé à température ambiante entre son décès et le prélèvement, alors que le froid est considéré comme un rempart contre ces manifestations d'autolyse.

— *Quant à nos observations cliniques,* on peut les résumer ainsi :

• Dans quatre cas, un processus pathologique majeur, susceptible d'entraîner la mort de son propre chef, et ce, en l'absence de toute pathologie cardiaque, peut être envisagé. Ceci pourrait laisser à penser, que, dans ces cas très exceptionnels, la mort a sidéré, dans son état « normal », riche en glycogène (par exemple), un cœur indemne.

• Malheureusement, dans les trois autres cas, l'intervention d'une pathologie cardiaque semble cette fois très probable, voire indubitable. Nous sommes bien dans l'incapacité de tirer quelque conclusion que ce soit.

Enfin, l'observation du tableau général montre, au premier abord, qu'il n'y a aucune corrélation dans notre étude entre le taux de glycogène d'une part, et, d'autre part, la présence des pigments ou le taux des enzymes étudiées.

Si l'on s'en tient cependant au cas le plus général de déficit glycogénique, on rapprochera cette observation de celles rapportées par :

— Engel [74] sur le déficit en phosphorylase des muscles de sujets frappés d'affections neuromusculaires dégénératives, et de celles de

— Dubowitz [66]) qui signale avoir noté dans le myocarde de sujets frappés de dystrophie musculaire et autopsiés, une absence complète de phosphorylase.

Cette absence de phosphorylase est une entrave à la néoglucogénèse et elle contraste, chez ces sujets, avec la présence à un taux voisin de la normale de tous les enzymes oxydatifs, mis à part peut-être la succinodéshydrogénase. Or, pour le myocarde sénile, nous débouchons sur des constatations identiques.

C) HISTOENZYMOLOGIE

PERSISTANCE DES ENZYMES

La lecture des tableaux récapitulatifs montre, avec quelques variations :

— La persistance d'une activité des enzymes oxydatifs :

- Lactico-déshydrogénase ;
- Succino-déshydrogénase ;
- Diaphorases.

— La présence des enzymes glycolytiques tels que l'A.T.P.—ase, alors que la phosphorylase, étudiée seulement dans trois cas, était absente.

1° Remarque préliminaire.

On sait que les techniques de coloration histo-enzymologique ont confirmé l'hétérogénéité des muscles striés de l'homme, et que deux populations de fibres ont été mises en évidence :

— L'une, riche en enzymes oxydatifs, pauvre en glycogène, et

— L'autre riche en enzymes glycolytiques et riche en glycogène.

Il s'agit d'un schéma, car il existe de nombreux intermédiaires. Toutefois, il semble établi que les fibres riches en activités oxydatives constituent les muscles rouges à contraction relativement lente et soutenue. A l'inverse, les fibres à activité glycolytique constituent les muscles blancs à contraction rapide et vite épuisable, les fibres tirant leur énergie, pour les premières du cycle de Krebs, et pour les secondes d'une dégradation du glycogène, par l'intermédiaire soit de la chaîne anaérobie d'Embden-Meyerhof,

soit du shunt des héxoses de Horecker, soit de la voie des pentoses de Warburg-Dickens.

2° Revue des travaux publiés.

L'histoenzymologie appliquée aux cas pathologiques a permis de déceler des altérations échappant aux méthodes histologiques classiques, donnant lieu à de très nombreux travaux concernant la plupart des tissus. Malheureusement, ceux-ci sont proportionnellement beaucoup plus rares, dans le domaine de la cardiologie.

Un de ces travaux a retenu notre attention : celui de Wachstein et Meisel [186]), lesquels ont montré, en 1955, une diminution de la succinodéshydrogénase au niveau du myocarde :

- De sujets décédés à la suite d'infarctus ;
- De rats soumis à une nécrose myocardique expérimentale.

Dubowitz [67] a retrouvé de telles altérations du myocarde, associées à des images d'involution des fibres cardiaques, et y voit un reflet de l'ischémie locale.

3° Discussion de nos résultats.

Nous avons, pour notre part, noté de telles images, avec inégalité, au niveau de certains territoires, des activités déshydrogénasiques : la lacticodéshydrogénase, la succinodéshydrogénase, y sont plus ou moins présentes, et ces territoires sont en outre caractérisés par une activité caricaturale des diaphorases, lesquelles apparaissent, non sous la forme de granulations fines, mais sous la forme de mottes noires de dimension très variables. A leur niveau, les fibres voient leurs striations diminuer, voire disparaître, et leur diamètre diminuer de moitié.

De tels aspects ne correspondent pas obligatoirement à des myocardes prélevés longtemps après la mort, encore que les diaphorases soient trouvées altérées proportionnellement au temps qui s'écoule entre la mort et l'autopsie.

Ce qui nous conduit à ébaucher une hypothèse, bien plus qu'à considérer un fait acquis.

L'aspect anatomique régressif du myocarde sénile, lié à l'involution du diamètre des fibres, pourrait s'accompagner d'altérations des activités enzymatiques, altérations intéressant parfois les enzymes oxydatifs, mais aussi, — et peut-être *surtout* —, ceux de la glycogénèse tissulaire locale. L'activité A.T.P. –asique apparaissant comme sensiblement normale, une anomalie des phénomènes de phosphorylation reste à envisager. En effet, si la contraction musculaire réclame une série d'emprunts énergétiques,

— L'un à court terme = dégradation de l'A.T.P. ;

— L'autre à moyen terme = glycogénolyse ;

— Le dernier à long terme = respiration cellulaire ;
c'est la dégradation du glycogène en acide lactique qui produit une reconversion de l'A.T.P. grâce à l'énergie libérée.

Il nous apparaît que les enzymes sont bien en place, mais que leurs activités peuvent être perturbées (peut-être faute de substrat) et, bien que le myocarde puisse, dans une certaine mesure, faire « feu de tout bois », les seuls enzymes qui soient absents dans le myocarde involutif, *sont ceux qui devraient assurer la resynthèse du glycogène.*

CONCLUSION

Notre étude personnelle a porté sur le cœur sénescent. Nous avons :

— Vérifié les anomalies histologiques classiquement décrites ;

— Remarqué et mis en évidence la présence en quantité convenable des enzymes oxydatifs tels que l'A.T.P.-ase, les phosphatases acide et alcaline, les succino et lactico-déshydrogénases ainsi que les diaphorases. Tout ceci contrastant avec :

- *L'absence d'enzymes de la glycogénolyse,* ainsi que
- *L'absence du glycogène,* alors que notre technique d'étude nous semble défendable, puisqu'elle nous a justement permis d'en mettre en évidence dans quelques cas exceptionnels (et peu favorables à une conservation particulière du glycogène).

Cependant, nous avons la conviction que cette recherche n'a fait que « décrire l'arbre qui cache la forêt ».

Nous n'avons, en particulier, ni pratiqué d'expérimentation de physiologie comparée ni étudié de corrélations avec la multitude des facteurs écologiques, ne serait-ce que les plus immédiatement influençables tels que l'anoxie tissulaire ou l'acidose sanguine, qu'un dosage des gaz du sang pourrait mettre en évidence, en particulier chez l'animal.

De la même façon, nous sommes restés très limités à un seul secteur chimique et enzymologique.

A la suite de ce travail, nous envisagerions aisément un certain nombre de voies de recherche plus larges, ainsi que de techniques plus fines, permettant de préciser les résultats fragmentaires auxquels nous sommes parvenus.

Ainsi, nous ne pouvons que formuler une hypothèse :

La sénescence fait perdre au cœur sa faculté de résynthétiser le glycogène, alors que celui-ci lui est toujours indispensable,

— Comme substrat-primitif d'une famille de composés chimiques tels l'acide pyruvique, dont la présence est indispensable à la mise en mouvement du cycle de Krebs, quels que soient les substrats qui y sont alors métabolisés ;

— Comme source d'énergie, forme de réserve la plus aisément disponible dans les cas d'augmentation soudaine des besoins.

Mais, devons-nous le répéter, l'imprécision de nos méthodes empêche de traduire nos constatations autrement que sous la forme d'une théorie. Pour séduisante qu'elle soit, avouons que cette hypothèse de la disparition de la possibilité de glycogénogénèse du cœur sénescent n'en aurait pas moins d'incidences pharmacologiques énormes, ne serait-ce que l'explication de l'effet paradoxal de certains médicaments cardiotropes, ou de l'attrait étonnant des composés sucrés pour le vieillard, attrait que la constance de leur glycémie ne permet pas de comprendre. Quant aux incidences thérapeutiques, elles pourraient s'avérer incalculables (administration de pyrophosphorylase et d'autres enzymes de la glycogénogénèse aux personnes âgées).

Certes, nous n'avons pas la prétention de vouloir ainsi « vaincre la mort » et nous avons vu que la sénescence est inéluctable. Sauf si un rêve fou nous permettait d'imaginer des techniques de rénovation et de maintien dans un état d'éternelle jeunesse: (remplacement de tous nos organes défaillants les uns après les autres, administration progressive de corps chimiques ou de substances que notre organisme devient, par la dimution inévitable de ses capacités, incapable de synthétiser, ou dont il voit ses réserves génétiquement transmises s'épuiser, etc.). N'est-ce pas alors qu'une considération philosophique ?

Tout comme l'ensemble des recherches actuelles sur la mort, dans son aspect le plus général, n'ont abouti qu'à l'établissement de théories, nous ne pouvons également, dans le cas particulier qu'a constitué notre étude, que proposer une hypothèse.

Mais cette méthode de travail n'est jamais inutile.

L'élaboration de théories constitue la première et souvent l'indispensable démarche qui ouvre la voie de la connaissance de phénomènes complexes. Elles forment les fondations au-dessus desquelles des théories plus réalistes peuvent ensuite s'élever progressivement.

Par-dessus tout, elles obligent à réexaminer de plus en plus profondément, et jusqu'à leurs mécanismes les plus intimes, les phénomènes qu'elles tentent d'expliquer.

*
* *

PLAN DE L'OUVRAGE

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION (p. 25)

Un jour viendra où l'on mourra de vieillesse.

La sénescence est un processus de détérioration, une diminution de viabilité, une augmentation de la vulnérabilité.

L'homme est mortel.

DONNEES CLASSIQUES DE LA SENESCENCE (p. 39)

La mort n'est pas la compagne universelle de toutes les formes de vie.

C'est le prix que nous devons payer notre organisation.

Aucun organisme reste longtemps semblable à lui-même, et la sénescence est inéluctable.

Facteurs de sénescence :

— Intrinsèques ;

— Intrinsèques et extrinsèques.

Méthodes d'étude chez l'homme :

— Etude de jumeaux ;

— Etudes transversales ;

— Etudes longitudinales.

Physiologie comparée.

La sénescence participe de deux phénomènes :

— L'un, « l'usure acquise évitable » ;

— L'autre, inéluctable, qui « amène, un jour, la vie à s'arrêter ».

OBSERVATIONS FONDAMENTALES SUR LE VIEILLISSEMENT (p. 53)

Diminution de la masse métabolique active.

— Mesure du métabolisme cellulaire.

- Test au K 40 ;
- Estimation par la créatininurie ;
- M.B. ;
- Eau totale.

— Interprétation : l'involution sénile.

Tendance a l'augmentation des matériaux inactifs.

— Graisse, collagène, etc.

Caractéristiques physiologiques.

— La fonction respiratoire ;

— La fonction cardiovasculaire ;

— La fonction rénale.

Conclusion.

L'involution des grandes fonctions physiologiques au cours de la sénescence s'accompagne d'une diminution des facultés d'adaptation aux agressions. Cet accroissement de la vulnérabilité aboutit à la mort.

AU NIVEAU CELLULAIRE (p. 63)

Cytobiologie.

— Mitochondries ;

— Noyau ;

- Microsome, réticulum et Golgi ;

— Membranes ;
— Lysosomes et dépôts.

Cytophysiologie.

— Les cellules intermitotiques :
  • Dégénérescence inévitable des cellules ;
  • Vieillissement et accroissement des anomalies chromosomiques.

L'accumulation de ces fautes de frappe entraînerait une incapacité croissante.

— Les cellules postmitotiques.

L'A.R.N. présent dans la cellule s'épuise peu à peu.

Théories concernant les mécanismes de vieillissement cellulaire.

— Instabilité des structures cellulaires ;
— Théories du développement ;
— Compétitions intercellulaires.

THEORIES CHIMIQUES DU VIEILLISSEMENT A PROPOS DE L'ETUDE DU COLLAGENE (p. 85)

Etude histologique et chimique du collagène.

Le vieillissement du collagène.

— Au point de vue cytologique ;
— Au point de vue physique ;
— Au point de vue chimique.

Rapport entre le vieillissement du collagène et l'artériosclérose.

Comparaison avec le collagène articulaire.

Extension de la théorie moléculaire.

Le problème des *radicaux libres*.

SYNTHESE DE NOS CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA SENESCENCE ET LA MORT (p. 97)

Les théories du vieillissement.

— Basées sur une modification primitive des relations intercellulaires prises dans leur ensemble ;

— Basées sur une altération possible du mécanisme de développement cellulaire et embryonnaire ;
— Tenant compte de l'instabilité innée de certaines structures cellulaires (théorie la plus séduisante).

Les voies actuelles de la recherche.

— Etude des effets de la température sur les mammifères ;
— Etude des capacités de régénération ;
— Etude des facteurs présidant au développement cellulaire ;
— Etude de la longévité des structures intracellulaires ;
— Etude des modifications des propriétés immunologiques ;
— Mise en évidence des mécanismes de contrôle de la synthèse et du catabolisme des constituants cellulaires ;
— Etude de la biochimie de la mort cellulaire.

DEUXIEME PARTIE

RAPPEL BIOCHIMIQUE DU FONCTIONNEMENT DU CŒUR (p. 111)

Le cycle de Krebs.
Intramitochondrial.

Les voies d'accès.

— Lipidique (60 %) ;
— Glucidique ;
— Protidique.

Role et place de l'oxygène.
Obligatoire présence d'une quantité d'oxygène aliquote à la quantité d'énergie libérée.

Etude de la mécanique fibrillaire.
Rapports entre métabolisme et physique.

Fonctionnement du cœur en cas de troubles métaboliques ou oxygènes.

METHODES (p. 129)

Matériel d'étude.
Heure des prélèvements, méthodes et discussion préalable.
Analyse clinique sommaire.

Techniques d'étude histochimiques.
Description et remarques.

RESULTATS (p. 141)

Aspects histologiques.
— Atrophie généralisée ;
— Pigmentation ;
— Le tissu conjonctif.

Le glycogène.
Absence à peu près totale.

Histoenzymologie. . . . . .

DISCUSSION (p. 149)

L'absence du glycogène est indubitable au niveau de nos coupes d'organe, mais nous ne pouvons affirmer scientifiquement que cette absence est une réalité au moment de l'arrêt du cœur.

La plupart des autres enzymes étant présents, l'activité A.T.P.—asique étant normale, l'absence des enzymes de la glycogénogénèse tissulaire n'en est que plus flagrante.

CONCLUSION (p. 159)

Nous ne pouvons que formuler une hypothèse : la sénescence fait perdre au cœur sa faculté de resynthétiser le glycogène.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais ou les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adrouny (G.). — Differential patterns of glycogen metabolism in cardiac and skeletal muscles. Am. *J. Physical*, 1969, **217**, 686.
2. Albeaux-Fernet (M.). — L'exploration fonctionnelle du cortex surrénal chez le sujet âgé. *Rev. franç. de Géront.*, févr. 1959, 13.
3. Alvarez (W. C.). — The problems faced by Geriatricans. *Geriatrics*, 1969 **24**, 45-46.
4. Anderson (E. C.) et Langhaw (W. H.). — Average potassium concentration of the human body as a function of age: *Scuence*, 1959, **130**, 713-714.
5. Arnal (J.). — Athérosclérose et sécrétions pancréatiques. *Thèse Méd.*, Paris, 1966.
6. Arvy. — A.B.C. de la pratique histoenzymologique. *Laval Médical*, nov. 1962, 33.
7. Aslan. — Le collagène. *Rev. franç. Géront.*, oct. 1958.
8. Audier (M.). — Quelques idées générales sur la sénescence, in « Divers Aspects de la Sénescence ». Lépine, éd., 1969, 5-10.
9. Bailey (A. J.). — Comparative studies of the nature of the crosslinks in the collagen of various fish tissues. *Bioch. Biophys. Acta*, 1970, **221**, 652-656.
10. Ballet (G.). — Contribution à l'étude du rein sénile. *Rev. de Médecine*, **1881**, 221 et 451.
11. Ballon (H. C.). — Aging and Cancer. *J. Amer. Géront. Soc.*, 1954, **12**, 86.
12. Barrows (C. H.). — Senescence and the metabolisms of various tissues of rat. *J. Géront.*, 1960, **13**, 351-355
13. Beauvoir (S. de). — La Vieillesse. Gallimard, éd., Paris, 1970.
14. Beck (H.) et Vignon (J.-C.). — Clearance de la créatinine endogène chez les personnes âgées ; étude comparative avec la clearance de l'inuline. *Rev. Géront. d'Express. Franç.*, 1968, **12**, 145-150.
15. Beck (H.) et Lassablière (C.). — Clearance de la créatinine endogène chez les personnes âgées ; étude comparative avec la clearance de l'urée (Même revue), 1966, **12**, 149-156.
16. Beck (H.), Berthaux (P.), Mauran (de) et Lassablière (C.). — Contribution à l'étude du poids du cœur chez le vieillard normal. *Rev. Franç. Géront.*, 1964, **10**, 361-369.
17. Berthaux (P.), Le Chevallier (P.-L.) et Vignalou (J.). — La fonction corticosurrénale chez les gens âgés. *Sem. des Hôp.*, Paris, 2 oct. 1956, n° 58.

18. Binet (L.), Bour (H.) et Bourlière (F.). — Hormone mâle et sénescence. *L'Orient. Méd.*, 1949, n° 4.
nement cortical chez les gens âgés. *Rev. Franç. d'Etudes*
19. Binet (L.), Baulieu (E.-E.) et Jayle (M.-F.). — Sur le fonction-*Clin. et Biol.*, 1956, **8**, 894.
20. Binet (L.), Laroche (Cl.) et Mathe (G.). — Contribution à l'étude du rein sénile. *La Presse Méd.*, 1952, **58**, 1211.
21. Binet (L.) et Bourlière (F.). — Précis de Gérontologie. *Masson éd.*, 1955.
22. Binet (L.). — Gérontologie et Gériatrie. *Que sais-je*, n° 919.
23. Binet (L.) et Besson (A.) — Etude statistique de la longévité des Parisiens. *C.R. de l'Acad. des Sciences*, 1953, t. CCXXXVI, 2361.
24. Binet (L.), Bair (H.), Bourlière (F.) et Castaigne (P.). — La sénescence. *Vie Médicale*, 1951, 9-13.
25. Bjorkstein (J.). — The limitation of the creative years. *Sc. Monthly*, 1946, **62**, 94.
26. Bjorkstein (J.) et Ashman. — Nitrogenous compounds immobilized in an aged rat. *J. Amer. Ger. Soc.*, 1970, **18**, 115-123.
27. Bourlière (F.) et Dry (J.). — La gériasthénie. *Rev. Prat.*, 1962, **12**, 2257-2262.
28. Bourlière (F.) et Parot (S.). — Le vieillissement de deux populations blanches vivant dans des conditions écologiques très différentes ; étude comparative. *Rev. Franç. de Clin. Biol.*, 1962, **7**, 629-635.
29. Bourlière (F.). — Le rôle du milieu dans les phénomènes de vieillissement chez l'homme. *Bull. Acad. Suisse, Sc. Méd.*, 1968, **24**, 241-257.
30. Bourlière (F.). — Recherches récentes sur les causes de sénescence physiologique. — La mesure de l'âge biologique chez l'homme et le phénomène du vieillissement différentiel. In : *Progrès et Gérontologie*, Flammarion, éd., Paris, 1969.
31. Bourlière. — Les méthodes de mesure de l'âge biologique chez l'homme. *Les Cahiers de la Santé Publique O.M.S.*, Genève, 1969, **37**.
32. Bourlière. — Comparative biology of aging; a physiological approach. In : *Ciba Found. Colloque of Aging*, Londres, 1957, vol III, (Churchill).
33. Bourlière. — Comparative biology of aging; some selected problems. *J. Geront.*, 1958, 16-24, 13 suppl.
34. Bourlière. — Sénescence et sénilité. Douin, éd., Paris, 1958.
35. Bourlière. — Processus généraux de la sénescence. *Concours Méd.*, 21 avril 1952, 2323.
36. Bourlière. — Mort subite et mort naturelle. *Rev. Prat.*, 1956, VI-II, 1133-1134.
36 bis. Branca et Vernes. — Précis d'histologie. Masson, éd., Paris, 1934.

37. Bret. — Examens biologiques chez le vieillard. Thèse méd., Tours, 1971, n° 38.
38. Brill (N.). — Basic knowledge for work with the aging. *Gerontologist,* 1969, **9**, 197-203.
39. Broman et Trotter. — The density of selected bones in the human skeleton. *Amer. J. Phys. Anthropology*, 1958, **16**, 197-211.
40. Burtch (G. E.). — Geriatric cardiology. *Amer Heart J.*, 1969, **78**, 700-708.
41. Burstone. — Histoenzymologie des cellules cancéreuses. Réf. 443-254.
42. Carp (F. M.). — Compound criteria in gerontological research. *J. Geront.* 1969, **24**, 341-347.
43. Carrie. — Modes de décès du vieillard à l'hospice. Thèse méd., Clermont-Ferrand, 1956, n° 1.
44. Chaffa (F.). — Etude de la surrénale sénile. Thèse méd., Paris, 1958, n° 766.
45. Clark (A. M.) et Rubin (M. A.). — The modification by X-rays of the life-span of haploïds and diploïds of the wasp (Habrobracon species), *Radiation Research,* cité par Strehler, *cf.*
46. Clarke (J. M.) et Maynard-Smith (J.). — Increase in the rate of protein synthesis with age in drosophila sub-obscura. *Nature,* Londres, 1966, **209**, 627-629.
47. Cole (W. H.). — Medical differences between the aged and the young. *J. Amer. Ger. Soc.*, 1970, **18**, 589-614.
48. Comfort (A.). — The prevention of ageing in cells. *Lancet,* 1966, **2**, 1325-1328
49. Comfort (A.). — Basic research in gerontology. *Gerontologia Basel,* 1970, **16**, 48-64.
50. Comfort (A.). — The biology of senescence. Rinehart, éd., New York, 1956.
51. Gourmont. — Notions actuelles sur les atteintes cardiaques du vieillard. Thèse médicale, Paris, 1970, n° 324.
52. Curtis (H. G.). — Biological mecanisms of aging. Thomas, édit., Springfield (Ill.).
53. Deane (H. W.) et Fawcett (D. W.). — Pigmented interstiticiel cells showing brown degeneration in the ovaries of old mice. *Anat. Record,* 1952, **113**, 247-252.
54. Grailly (R. de) et Destrem (H.). — Physiologie générale, diététique et comportement de la vieillesse, Masson, éd., Paris, 1953.
55. Delafontaine (P.). — Le rein des vieillards. Thèse méd., Paris, 1929.
56. Deloche. — Hématologie du vieillard. Thèse méd., Lyon, 1958, n° 168.
57. Defrot et Fayf. — Le rein sénile. *Rev. Franç. Géront.*, 1957, p. 83.

58. Destrem (H.). — L'homme moderne et la longévité. *Vie méd.*, 1965, **46**, 47-58.
59. Destrem (H.). — Etude clinique, fonctionnelle et anatomo-clinique du foie des vieillards. Thèse féd., Bordeaux, 1944.
60. Devi (A.), Lindsay (P.), Raina (P. L.) et Sarkar (N. K.). — Effects of age on some aspects of the synthesis of AR.N. *Nature,* Londres, 1966, **212**, 475-475.
61. Dobkevitch (S.). et Gautier-Villars (P.). — Note sur l'histologie du rein sénile. *Ann. Anat.-path. méd-chir.*, 1932, **9**, 751.
62. Drasnin (R.). — Glycogen content in normal and hypertrophied rat heart. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, **99**, 438.
63. Dry (J.). — Sénescence. E.M.C., 1965, 10 600, A 10, p. 1-12.
64. Dry (J.). — Recherches sur le vieillissement ostéo-articulaire chez l'homme. *Rev. Gér. d'express. franç.*, 1962, **8**, 191-233.
65. Dry (J.). — Aspects biochimiques du vieillissement ostéo-articulaire. *In :* de Sèze (S.). : L'actualité rhum. *L'Expansion,* éd., Paris, 1968.
66. Dubowitz. — Enzyme maturation of skeletal muscle. *Nature,* 1963, **197**, n° 4873.
67. Dubowitz et Pearse. — Enzymic activity of normal and dystrophic human muscle: A histochimical study. *J. of Pathology and Bacteriology,* 1961, **81-2**, 365-378.
68. Ducasse. — Acquisitions récentes en gérontologie. Thèse méd., 1953.
69. Earle (W. R.). — Production of malignancy in vitro. *J. Nat. Cancer Institut,* 1943, **4**, 165-212.
70. Ebel (A.). — Le collagène vasculaire : sa teneur en biochimie. *Symp. Int. Bioch. de la paroi vasc.*, Fribourg, 1968, part. I : *Angiologica,* 1969, **6**, 114-161.
71. Ednex (E. B.) et Gill (R. W.). — Evolution of senescence and specific longevity. *Nature,* 1970, **220**, 281-282.
72. Eisdorfer (C.). — The aging patient and the future. *Gerontologist,* 1970, **10**, 62-67.
73. El-Khatib (S.). — Possible presence of lipid peroxides in tissues of tocopherol-deficient animals. *Nature,* 1964, **201**, 188-189.
74. Engel (W. K.). — The essentiality of histo and cytochemical studies of skeletal muscle. In: The investigation of neuromuscular disease. *Neurology,* 1962, **12**, 778-94.
75. Evans. — The glycogen content of the rat heart. *J. Phys.* London, 1934, **82**, 468.
76. Failla (G.). — The aging process and somatic mutations. In : Strehler.

77. Farkas-Bargeton (E.). — Apport des techniques histo-enzymologiques à l'étude des hypotonies congénitales. *Rev. Neurol. Paris,* 1968, **119**, n° 6, 513.
78. Finean. — Chemical ultra-structure.
79. Fletcher (M. J.) et Sanadi (D. R.). — Turn-over of rat liver mitochondria. *Bioch. Biophys. Acta,* 1961, **51**, 856-360.
80. Freeman (J. T.). — Endocrinology in geriatrics: historical background. In : *Endoc. and Aging,* Springfield (Ill.), Thomas, éd., 1967, 3-35.
81. Furuhuta (E.). — Inheritance of group specific antibodies in A.B.O.-system. *Jap. J. Hum. Genet.,* 1969, **14**, 214-217.
82. Gabe. — Techniques histologiques, Masson, éd., Paris, 1968.
83. Gatenby. — The neuron of the human autonomic system and the so-called senility-pigment. *J. Physiol.,* 1951, **114**, 252-254.
84. Gaulthier (M.). — Les morts subites : étude anatomo-pathologique et médico-légale. *Rev. Prat.,* 1956, VI, II, 1145.
85. Gey (G. O.) et Gey (M. K.). — Maintenance of human normal cells in continuous culture. *Amer. J. Cancer,* 1936, **27**, 45-76.
86. Gherondache (C. N.) et Pincus (G.). — Steroids hormons in aging men. In : *Endocrinese and Aging,* Springfield (Ill.). Thomas, éd., 1967.
87. Glinos et Bartlett. — The effects of regeneration on the growth potentiality in vitro of rat liver at differents ages. *Cancer Research II,* 1951, 164-168.
88. Goldman (S.). — Aging, noice and choice. *Perspectives in Biology and Medecine,* 1968, **12**, 12-30.
89. Gross (J.). — Aging of connective tissue. The extracellular comportement. In Bourne (G. H.) : Structural aspects of ageing. Pittman, éd., Londres (1961).
90. Growley (C.) et Curtis (H. G.). — The development of somatic mutations in mice with age. *Proc. Nat. Acad. Sciences* (Wash.), 1963, **49**, 626-628.
91. Guiraud. — L'homme et son vieillissement. Thèse méd., Paris, 1967, n° 154.
92. Harmand. — Chromosomal aberations in liver cells of mice fed free radical reactives inhibition. *J. Géront.,* 1970, **25**, 17-19.
93. Harrisson (J.) et Halliday (R.). — Senescence and the fidelity of protein synthesis in drosophila. *Nature,* 1967, **213**, 990-992.
94. Hay (R. J.). — The limited growth span of cell strains isolated from the chick embryo. *Excerpta Geront.,* 1967, **2**, 123-135.
95. Hayflick (L.). — The limited life time of human diploid cell strains. *Exp. Cell. Res.,* 1965, **37**, 614-636.

96. Hayflick (L.). — Human cells and aging. *Scient. Amer.*, 1968, **218** (3), 32-37.
97. Herreid (C. F.). — Bat longevity and metabolic rate. *Exp. Geront.*, 1964, **1**, 1-9.
98. Hess. — The fine structure of young and old spinal ganglia. *Anat. Record.*, 1955, **123**, 399-423.
99. Hibon. — Données biologiques concernant le vieillissement humain. Thèse méd., Paris, 1971, VI, n° 26.
100. Houcke (E.) et Lannoy (A. C.). — Morbidité et causes de mortalité chez le vieillard de la région lilloise. *Lille Méd.*, 1964, **9**, 787-795.
101. Houcke (E.) et Leblois (J.). — Confrontation anatomo-clinique sur 320 autopsies de vieillards. *Rev. Franç. Géront.*, 1964, **10**, 337-348.
102. Houcke (E.) et Merlen (J.-F.). — Le cœur du vieillard. Etude anatomo-pathologique d'après 133 observations. *Lille Méd.*, 1957, t. II, 685.
103. Howell (T. H.). — Causes of death in nonagerians. *Geront. Clin.*, 1963, **5**, 139-143.
104. Howell (T. H.). — Some aspects of terminal diseases in old age. *J. Amer. Ger. Soc.*, 1969, **17**, 1034-1038.
105. Hsu (T. C.) et Pomerat (C. M.). — Mammalians chromosomes in vitro. *J. Morphol.*, 1953, **93**, 301.
106. Hyden (H.) et Lindstrom (B.). — Ultraspectrographic studies on the yellow pigments in nerve cells. *Discussions Faraday Soc.*, 1951, **9**, 436-441.
107. Jacob. — Morbidité et mortalité en milieu hospitalier du sujet. Thèse méd., Paris, 1958, n° 1065.
108. Jacobs (P. A.) et Court-Brown (W. N.). — Distribution of human chromosom counts in relation to age. *Nature Londres*, 1961, **191**, 1178-1180.
109. Johnson (H. D.). — Effects of 48° F. et 83° F. on longevity and pothology of male rats. *J. Géront.*, 1961, **16**, 29-36.
110. Jolkipii (S. G.) et Heino (A. E.). — The causes of death in persons over 90 in the light of autopsy material.
111. Kang (A. G.). — The in vitro formation of intermolecular crosslinks in chick skin collagen. *Bioch. Biophys. Res. Comm.*
112. Kayser (C. H.). — Traité de physiologie, III, chap. IX. Sénescence, par F. Bourlière, Flammarion, éd., 1963.
113. Kazzaz (D. S.). — Geriatric staff attitudes toward death. *J. Amer. Ger. Soc.*, 1968, **16**, 1364-1371.
114. Kirk (J. E.). — Changes with age in diffusion coefficients of solutes for human tissue. In : *Ciba Found.* Coll. of Aging Boston, 1955, membranes.
115. Kohn (R.). — Human aging and disease. *J. Chron. Diseases*, 1963, **16**, 5-21.

116. Krohn (P. L.). — Heterochronic transplantation in the study of aging. *Proc. Roy. Soc. Bel.*, 1962, **157**, 128-147.
117. Krohn (P. L.). — Topics in the biology of aging. Bailey, éd., New York, 1966.
118. Labadie (Paul) (Laboratoire d'Hormonologie, Hôpital Pellegrin.) — Le métabolisme du myocarde. Documentation des laboratoires Labaz, 33 - Ambarès, sept. 1970.
119. Lansing (A. I.). — Increase of cortical calcium with age in the cells. *Biol. Bull. Woods Hole*, 1942, **82**, 392-400.
120. Lansing (A. L.). — Modifications des tissus élastiques des artères chez l'homme athéroscléreux âgé. *Rev. Athérosclér.*, Paris, 1966, **8**, 23-25.
121. Lavallée. — Vieillesse et sénescence. *Conc. méd.*, 1950, **12**, 891.
122. Leconte du Nouy. — Cicatrization of wounds. *J. Exptl. méd.*, 1916, **24**, 461-470.
123. Liu (R. K) et Walford (R. L.). — Increase growth and life span with lowered ambient temperatire in the annual fish Cynelobias Adioffi. *Nature*, Londres, 1966, **212**, 1277-1278.
124. Loriot. — Approche statistique... mort subite. Thèse méd., Paris, 1970, n° 263.
125. Luschnikoff (E. F.). — (Possibilité d'étude histochimique post-mortem de l'activité enzymatique tissulaire ; 88 réf.) Russe. *Arkh. Pat.*, **31**, 8-14 (C.C.C.P.).
126. Mac Gavack (T. H.). — Endocrines iconography of aging. In : *Endocrines and Aging*, Springfield (Ill.). Thomas, éd., 1967.
127. Marchand. — Enzymes glycolytiques tissulaires. Thèse méd., Paris, 1967, n° 517.
128. Marinet. — Mort subite au cours des tuberculoses. Thèse méd., 1936, n° 41.
129. Medawar (P. B.). — An unsolved problem of biology. *Lewis* Londres, 1951.
130. Medvedev (Z. A.). — Molecular aspects of ageing. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 1967, **21**, 1-28.
131. Mercat. — Etude des lésions... Thèse méd., Tours, 1967, n° 22.
132. Monod. — Le hasard et la nécessité.
133. Nakayama (T.). — Le vieillissement chez les Japonais et les Français. *Rev. Franç. Géront.*, 1962, **8**, 453-461.
134. Neel (J.-L.). — Causes de mortalité chez les vieillards d'hospice.
135. Nefly (J. R.). — Regulation of glycogenolysis in hearts effects of pressure development glucose and F.F.A. *Amer. J. of Physiol.*, oct. 1970, **219**, 1083.
136. Nicolini. — Cardiologie du vieillard. Thèse méd., 1964.

137. Norris (A. H.) et Schok. — Age changes in heart rate and blood pressure responses to tilting and standardized exercises. *Circulation,* 1953, **8**, 521-526.
138. Ochet (J.) et Carcassonne (Y.). — La mort subite : étude clinique et étiologique. *Rev. Prat.,* 1956, VI, II, 1237.
139. Opie. — Metabolism of the heart in health and diseases. *Am. Heart J.,* 1968, 685.
140. Orcel. — Anatomie pathologique de l'athérosclérose et pathologie artérielle des membres. *Cœur Méd. Int.,* 1966, **5**, 485-487.
141. Orgel. — The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (Wash.), 1963, **49**, 517-521.
142. Pacaud (S.). — Problèmes du vieillissement. *Rev. Franç. Géront.,* 1967, **13**, n° 5, 315-322.
143. Palay (S. L.) et Palade (G. E.). — The fine structure of neurons. *Biophys. Biochim. Cytol.,* 1955, **1**, 69-88.
144. Parker (R. C.). — Methods of tissues culture. New York, 1961 (Harper, éd.).
145. Parot. — Recherche sur la biométrie du vieillissement humain. Thèse méd., Paris, VI, 1971, n° 26.
146. Parot (S.). — La créatininurie peut-elle servir à l'établissement de la masse moléculaire active ? *Rev. Franç. Etude clin. biol.,* 1965, **10**, 724-728.
147. Pasteur Valléry-Radot (L.) et Delafontaine (P.). — Le rein des vieillards. *La Presse Méd.,* 1930, **38**, 265.
148. Pearl. — Experimental studies of duration of life. *Am. Naturalist* (nombr. réf.).
149. Pearse. — Histochimie théorique. Histochimie théorique et appliquée.
150. Penrose (L. S.). — Mongolisme and maternal age. *Annal New York Acad. Sci.,* 1954, **57**, 494-502.
151. Péquignot. — Les grands processus morbides et leurs causes. Ed. Clartés, Paris, 1959.
152. Peyron (J. G.). — Le cartilage articulaire et l'arthrose. *Sem. Hôp. Paris,* 1967, **43**, 114-129.
153. Planques (J.). — Les morts subites : problèmes médico-légaux. *Rev. Prat.,* 1956, **6**, 1161-1173.
154. Ratsimamanga (U.). — Quelques problèmes actuels concernant la sénescence. *Progrès Méd.,* 1964, **20**, 835-842.
155. Ravina (A.). — Quelques considérations sur la pathogénie et le traitement du vieillissement. *Presse Méd.,* 1967, **75**, 855-856.
156. Riffat. — L'hygiène du vieillard : est-ce un traitement de la sénescence ? *J. Méd.,* Lyon, 1969, **50**, 816.
157. Roberts (E. H.) et Abdalla (F. H.). — Nuclear damage and the ageing of seeds. *Symp. Soc. Exp. Biol.,* 1967, **21**, 65-90.

158. Rose (S. M.). — The aging of the system for the transmission of information controlling differentiation. *J. Geront.*, 1967, **22**, 28-41.
159. Saksela (F.) et Moorhead (P. L.). — Aneuploïdy in the degenerative phase of serial cultivation of human cell strains. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (Wash.), 1963, **50**.
160. Sauvy. — Les limites de la vie humaine. *Hachette*, 1961.
161. Scheuer (J.). — Glycogen lipid and high energy phosphate stores in hearts from conditionned rats. *J. Lab. Clin. Méd.*, juin 1970, **75**, 924-9.
162. Senat. — Le vieillard et l'hospice. Thèse méd., Toulouse, **1969, n. 41.**
163. Senault (R.) et Pouligнac (H.). — La longévité : hygiène et prévention médicale du vieillissement. *Rev. Prat.*, 1966, **16**, 987-998.
164. Senneca (Y.). — Management of infections and infestations in the elderly. *J. Amer. Ger. Soc.*, 1970, **18**, 798-815.
165. Seze (S. de), Rickwaert (A.) et Dry (J.). — Vieillissement du rachis cervical. *Revue Rhum.*, 1965, **32**, 654-662.
166. Schok (N. W.). — Metabolism and age. *J. Chronic. Diseases*, 1955, **2**, 687-703.
167. Siegel (R. W.). — Genetics of ageing and the life cycle of Ciliates. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 1967, **21**, 127-148.
168. Silberberg (M.) et Silbergberg (R.). — Ageing change in cartilage and bone. In : Bourne (G. H.). Structural aspects of ageing. *Pittman Med. Press*, Londres, 1961, 85-108.
169. Sobel (H.). — When does human aging start. *Gerontologist*, 1966, **6**, 17-22.
170. Sobel (M.). — Ageing of ground substance in connective tissues. In : Strehler (B. L.). Advance in gerontological research. *Acad. Press*, New York, 1967, 205-283.
171. Sonneborn. — In : The biology of ageing, Strehler (B.) (*Cf.*).
172. Strehler (B.). — Time, cells and aging. *Acad. Press*, London, 1963 (traduction personnelle).
173. Strehler (B.). — Molecular biology of ageing. *Naturwissenschaften*, 1969, **56**, 57-61.
174. Strehler (B.). — Studies on the comparative biology of ageing. *J. Geront.*, 1964, **19**, 83-87.
175. Sulkin. — Histochimical studies on mucoproteins in nerve cells of the dogs. *Cytologia*, 1955, **1**, 459-468.
176. Tappel. — Unsatured lipid peroxydations catalized by hematin compounds and its inhibition by vit. E. *J. Amer. oil Chimict. Soc.*, 1961, **38**, 5.
177. Torris (G.). — La prophylaxie de la sénescence est-elle un mythe ? *Génie Méd.*, 1969, **271**, 11-15.
178. Vernant (P.). — Le cœur sénile. *Histoire de la Médecine*, 1955, n° 9, 77.

179. Verzar (F.). — Influence of ionizing radiation on the age reaction of collagen fibres. *Gerontologia Basel,* 1959, III, 163-167.
180. Verzar (F.). — Gegenwart und zukunft der experimentellen gerontologie. *Bull. Schweiz Akad. Med. Wiss.,* 24 avril 1968, 319-326.
181. Vignat. — Le vieillard, l'hospice et la mort. Thèse méd., Lyon, 1966, n° 41.
182. Vincent. — La mortalité des vieillards. *Population,* 1951, **2**, 181-204.
183. Vogt (C.) et Vogt (O.). — Age changes in neurons. *Nature,* 1946, **158**, 304.
184. Voisin. — Aspects de la pathologie du vieillard. Thèse méd., Paris, 1968, n° 1051.
185. Vuillemin. — Essai sur la signification de la mort. *P.U.F.,* Paris, 1948.
186. Wachstein et Meisel. — *Am. J. Path.,* 1955, **31**, 353
187. Walford (R. L.). — Auto-immunology and aging. *J. Geront.,* 1962, **17**, 281-285.
188. Walford (R. L.). — The role of aut-immun phenomena in the ageing process. *Symp. Soc. Exp. Biol.,* 1967, **21**, 351-373.
189. Wallace (D. C.). — The inevitability of growing old. *J. Chron. Diseases,* 1967, **20**, 475-486.
190. Weissman. — Essays upon heredity and kindred biological problems. *University Press,* Oxford, 1891.
191. Wentz. — Contribution à l'étude de la thérapeutique gériatrique. Thèse méd., Paris, 1962, n° 1224.
192. West (C. D.) et Brown (H.). — Adrenocortical function and and cortisol metabolism in oldage. *J. Clin. Endoc. and Met.,* 1961, **21**, 1197-1207.
193. Wigzell (F. W.). — Some aspects of the nonagerian's environment. *Geront. Clin.,* Badel, 1970, **12**, 175-185.
194. Yerganian (G.). — Chromosoms of an adenocarcinoma in chinese hamster. *Proc. Am. Ass. Research,* 1958, **2**, 358-359.
195. Yoshida (M. C.). et Makino (J.). — *Jap. J. Human Genet.,* 1963, **8**, 39.

Vu,
le Président de l'Université de Bordeaux II,
H. Bricaud.

Bon à imprimer,
le Président de thèse,
H. Choussat.

Vu et permis d'imprimer.
Bordeaux, le 19 juin 1972.
Le Chancelier des Universités,
J. Babin.